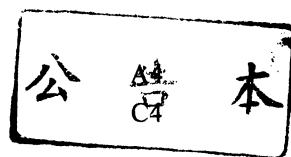


申請日期	88.1.26
案 號	88101140
類 別	C07K 5/08 A61K 38/06



589325

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 新型名稱	中 文	具有釋放生長激素性質之化合物
	英 文	COMPOUNDS WITH GROWTH HORMONE RELEASING PROPERTIES
二、發明人 創作	姓 名	麥可.安克森
	國 籍	丹 麥
	住、居所	丹麥 DK-2000 費得瑞克斯堡, 1th 34 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	諾佛.儂迪克股份有限公司
	國 籍	丹 麥
	住、居所 (事務所)	丹麥 2880 貝格史爾德, 諾佛路
	代 表 人 名 姓 名	凱琳.諾文.尼爾森

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

丹麥 國(地區) 申請專利，申請日期：
 1998.1.16 案號：0056/98 ，有 無主張優先權
 1998.6.15 PA 1998 00799

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(/)

發明的領域

本發明係有關新穎的化合物，包含他們的組成物及他們於治療因生長激素缺乏所造成之醫學疾病的用途。

發明的背景

生長激素是一種所有能夠成長的組織之長的激素。除此之外，生長激素已知具有新陳代謝過程的許多的效果，例如，蛋白質合成和游離脂肪酸新陳代謝的刺激及產生碳水化合物能量代謝到脂肪酸的開關。生長激素的缺乏會造成許多嚴重的醫學疾病，例如，侏儒症。

生長激素係從腦下腺釋放。釋放是在許多激素和神經傳導物質直接或間接嚴密控制之下。生長激素釋放可被長激素釋放激素(GHRH) 刺激和被生長激素釋放抑制激素抑制。在兩種情形中該等激素從下丘腦釋放，但是他們的作用經由位於腦下腺的特殊受體主要仲介。刺激腦下腺釋放生長激素之其他化合物也已被揭述。例如精胺酸，L-3,4-二羥苯基胺基丙酸(L-Dopa)，胰高血糖素，後葉加壓素，PACAP (腦下腺腺苷醯基環化酶活化肽)，毒蕈鹼受體作用劑和合成六肽，由直接產生於腦下腺或藉由從下丘腦產生 GHRH 及 / 或生長激素釋放抑制激素的釋放之 GHRP(生長激素釋放肽)釋放內源生長激素。

在其中需要增加生長激素含量的疾病或情況中，生長激素的蛋白質性質使得除非經腸道施藥外之任何施藥路徑皆不能利用。此外，其他直接作用的天然促泌素，例如，GHRH 和 PACAP 為較長的肽類，因此非經腸道施藥為較佳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(二)

某些化合物於增加哺乳動物中的生長激素含量的用途
。 原先地已被建議，例如在 EP 18 072，EP 83 864，WO
89/0711 WO 89/01711，WO 89/10933，WO 88/9780，WO
83/02272，WO 91/18016，WO 92/01711，WO 93/04081，
WO9517422，WO9517423，WO9514666，WO9419367，
WO9534311，WO9602530，WO9615148，WO9613265，
WO9622997，WO9635713，WO9638471，WO9632943，
WO9700894，WO9706803，WO9709060，WO9707117，
WO9711697，WO9722620，WO9723508，WO9724369 和
WO973 4604。

由於生長激素釋放化合物之組成物的生長激素釋放能
力和他們的生物利用率，所以他們是很重要。因此本發明
的一個目的是提供具有生長激素釋放性質的新穎醯肼化合
物。而且，本發明之目的是提供新穎生長激素釋放化合物(
生長激素促泌素)，其是特定及／或選擇性地的且沒有或實
質上沒有副作用，例如 LH，FSH，TSH，ACTH，後葉加
壓素，催產素，氫基可體松及／或催乳激素的釋放。其目
的亦為提供具有良好口服生物利用率的化合物。

發明的概述

根據本發明，提供新穎化合物，其在活體外正常實驗
的條件下直接作用在腦下腺細胞以從其釋放生長激素。

化合物可利用於活體外當做了解(特別)生長激素分泌
在腦下腺中如何被調節之唯一研究生長激素釋放用工具。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

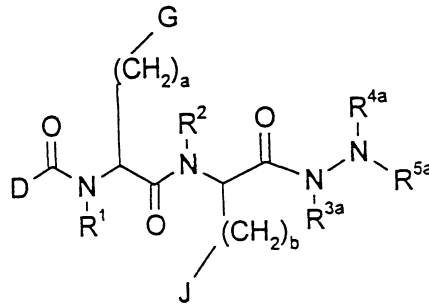
線

五、發明說明(3)

而且，本發明的生長激素釋放化合物也能施藥至在活體內以增加內源生長激素釋放。

發明的說明

因此，本發明係有關一種通式 I 的化合物



式 I

其中

R^1 和 R^2 分別為氫，或

C_{1-6} -烷基，可視需要選擇性地經一個或更多的芳基或雜芳基取代；

R^{3a} 為氫， C_{1-6} -烷基，可視需要選擇性地經一個或更多的芳基或雜芳基取代，或芳基或雜芳基，可視需要選擇性地經一個或更多的 C_{1-6} -烷基取代；

R^{4a} 為 C_{1-6} -烷基，可視需要選擇性地經一個或更多的芳基或雜芳基取代，或 C_{1-7} -醯基；

R^{5a} 為氫， C_{1-6} -烷基，可視需要選擇性地經一個或更多的芳基或雜芳基取代，或芳基或雜芳基，可視需要選擇性地經一個或更多的 C_{1-6} -烷基取代；或

R^{3a} 和 R^{4a} 和該等他們所附接的氮原子一起可形成雜環系統，可視需要選擇性地經一個或更多的 C_{1-6} -烷基，鹵

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

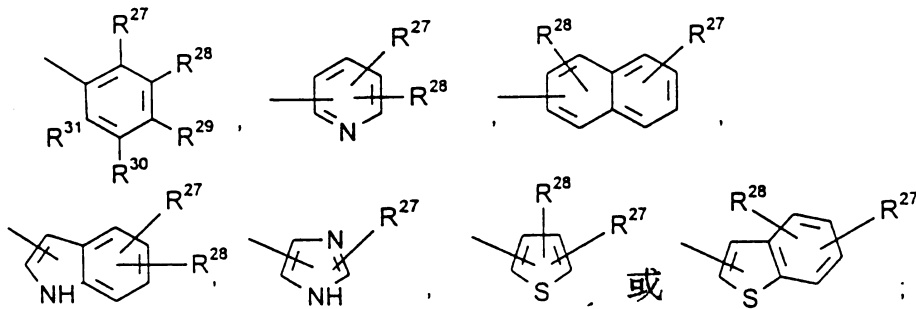
素，胺基，羥基，芳基或雜芳基取代；或

R^{3a} 和 R^{5a} 和該等他們所附接的氮原子一起可形成雜環系統，可視需要選擇性地經一個或更多的 C_{1-6} -烷基，鹵素，胺基，羥基，芳基或雜芳基取代；或

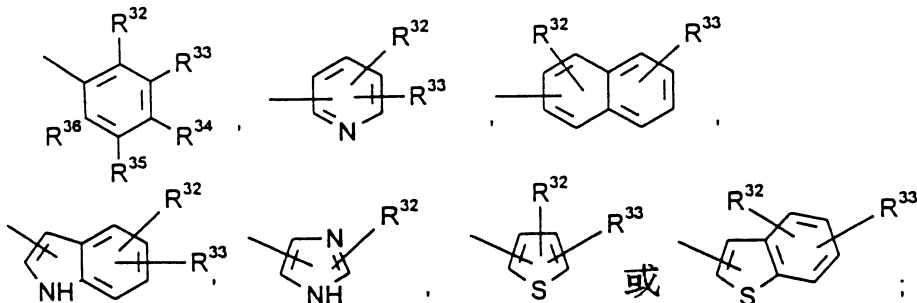
R^{4a} 和 R^{5a} 和該等他們所附接的氮原子一起可形成雜環系統，可視需要選擇性地經一個或更多的 C_{1-6} -烷基，鹵素，胺基，羥基，芳基或雜芳基取代；

a 和 b 分別為 0, 1 或 2；

G 為氫， $-O-(CH_2)_k-R^{27}$ ；



J 為氫， $-O-(CH_2)_l-R^{32}$ ，



其中 R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} 和 R^{36} 分別為氫，鹵素，芳基，雜芳基， C_{1-6} -烷基或 C_{1-}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

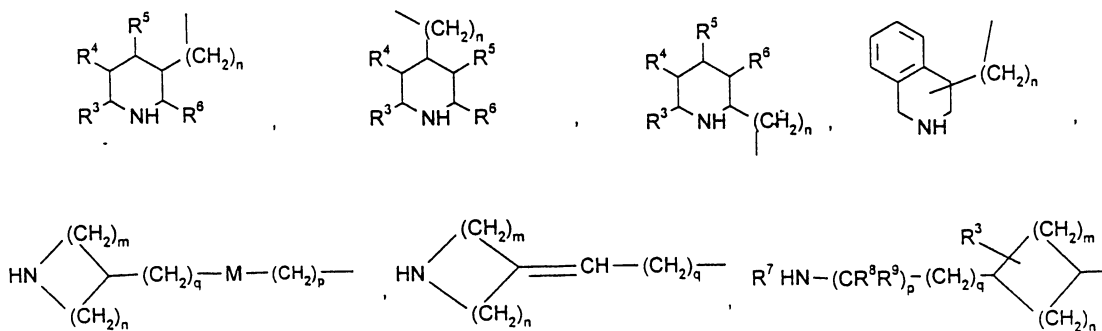
線

五、發明說明(5)

6-烷氧基；

k 和 l 分別為 0, 1 或 2；

D 為



其中 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 分別為氫或 C_{1-6} -烷基，可視需要選擇性地經一個或更多鹵素，胺基，羥基，芳基或雜芳基取代；

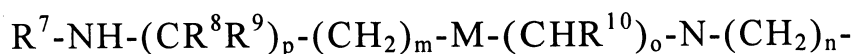
n , m 和 q 分別為 0, 1, 2 或 3；

p 為 0 或 1；

M 為 $-CR^{11}=CR^{12a}-$ ，芳撐，雜芳撐， $-O-$ ， $-S-$ 或價鍵；

R^{11} 和 R^{12a} 分別為氫，或 C_{1-6} -烷基，可視需要選擇性地經一個或更多之芳基或雜芳基取代；或

D 為



其中 R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 分別為氫或 C_{1-6} 烷基，可視需要選擇性地經一個或更多的鹵素，胺基，羥基，芳基或雜芳基取代；或 R^7 和 R^8 或 R^7 和 R^9 或 R^8 和 R^9 可視需要選擇性地形成 $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$ ，其中 i 和 j 分別為 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

或 2 及 U 爲 -O-， -S-或價鍵；

n 和 m 分別爲 0， 1， 2 或 3；

o 和 p 分別爲 0 或 1；

M 爲 $-CR^{11}=CR^{11a}-$ ， 芳撐， 雜芳撐， -O-， -S-或價鍵；

R^{11} 和 R^{11a} 分別爲氫， 或 C_{1-6} -烷基， 可視需要選擇性地經一個或更多的芳基或雜芳基取代；

或其藥學上可接受的鹽。

而且，式 I 化合物可包含其任何光學異構物，以其分開，純的或部份純的光學異構物或外消旋混合物之形式。

在通式 I 化合物中有二個可爲 R-及 / 或 S-組態的掌性碳原子。在一個具體實施例中兩個掌性碳原子是在 R 構型。

此外，式 I 化合物可有一個或以上之具有幾何學異構物的可能性之碳-碳雙鍵，意欲將可能的立體異構物(E 或 Z 異構物)包含在本發明的範圍中，除非揭述特定幾何異構物。

在一個式 I 化合物的具體實施例中 R^1 爲氫。在式 I 化合物的另一具體實施例中 R^1 爲 C_{1-6} -烷基，例如 C_{1-4} -烷基，特別是甲基。

在一個式 I 化合物的進一步的具體實施例中 R^2 爲氫。在式 I 化合物的另一具體實施例中 R^2 爲 C_{1-6} -烷基，例如 C_{1-4} -烷基，特別是甲基。

仍在一個式 I 化合物的進一步具體實施例中 R^{3a} 爲氫。在式 I 化合物的另一具體實施例中 R^{3a} 爲 C_{1-6} -烷基，例

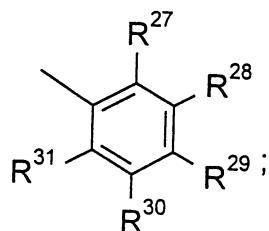
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

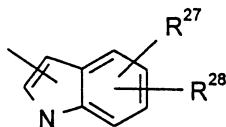


其中 R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ 和 R³¹ 分別為氫, 鹵素, 芳基, 雜芳基, C₁₋₆-烷基或 C₁₋₆-烷氧基。在進一步的具體實施例中 R²⁷, R²⁸, R³⁰ 和 R³¹ 為氫及 R²⁹ 為芳基。仍在進一步的具體實施例中 R²⁹ 為苯基。在上述式 I 化合物中 G 較佳為聯苯-4-基。

在式 I 化合物的進一步具體實施例中 G 為 -O-(CH₂)_k-R²⁷,

其中 R²⁷ 為氫, 鹵素, 芳基, 雜芳基, C₁₋₆-烷基或 C₁₋₆-烷氧基; k 為 0, 1 或 2。仍在式 I 化合物的進一步具體實施例中 G 為 R²⁷ 為芳基。在進一步具體實施例中 k 為 1。在上述式 I 化合物 G 較佳為苄氧基。

仍在式 I 化合物的進一步具體實施例中 G 為



其中 R²⁷ 和 R²⁸ 分別為氫, 鹵素, 芳基, 雜芳基, C₁₋₆-烷基或 C₁₋₆-烷氧基。在進一步具體實施例中 R²⁷ 和 R²⁸ 皆為氫。仍在進一步具體實施例 G 為 1H-吡啶-3-基。

在一個式 I 化合物的進一步具體實施例中 J 為

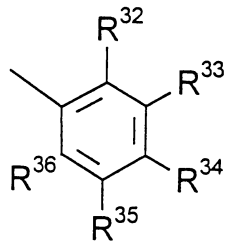
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

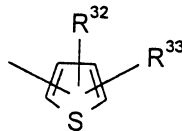
線

五、發明說明(10)



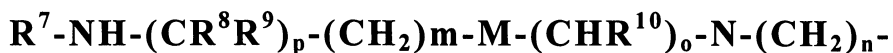
其中 R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} 和 R^{36} 分別為氫, 鹵素, 芳基, 雜芳基, C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基。在一個具體實施例中 R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} 和 R^{36} 全部皆為氫。J 較佳為苯基。

仍在式 I 化合物的進一步具體實施例中 J 為



其中 R^{32} 和 R^{33} 分別為氫, 鹵素, 芳基, 雜芳基, C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基。在進一步具體實施例中 R^{32} 和 R^{33} 皆為氫。J 較佳為 2- 吩基。

仍在式 I 化合物的進一步具體實施例中 D 為



其中 R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 分別為氫或 C_{1-6} 烷基, 可視需要選擇性地經一個或更多的鹵素, 胺基, 羥基, 芳基或雜芳基取代;

n 和 m 分別為 0, 1, 2 或 3;

o 和 p 分別為 0 或 1;

M 為 $-CR^{11}=CR^{11a}-$, 芳撐, $-O-$ 或 $-S-$;

R^{11} 和 R^{11a} 分別為氫, 或 C_{1-6} -烷基, 可視需要選擇性地經一個或更多芳基或雜芳基取代。在一個具體實施例中 R^7 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

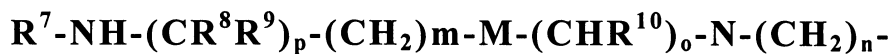
五、發明說明 (11)

氫。在第二個具體實施例中 R^7 為 C_{1-6} -烷基，特別是甲基。在第三個具體實施例中 R^8 為氫。在進一步具體實施例中 R^8 為 C_{1-6} 烷基，特別是甲基。仍在進一步具體實施例中 R^9 為氫。仍在進一步具體實施例中 R^9 為 C_{1-6} 烷基，特別是甲基。

在進一步具體實施例中 R^8 和 R^9 形成 $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$ ，其中 i 和 j 分別為 1 或 2 和 U 為 $-O-$ ， $-S-$ 或價鍵。仍在進一步具體實施例中 U 為價鍵。仍在進一步具體實施例中總數 $i+j$ 為 3。

在進一步具體實施例中 n 為 0。仍在進一步具體實施例中 m 為 0。在進一步具體實施例中 m 為 1。在進一步具體實施例中 o 是 O 。仍在進一步具體實施例中 p 為 0。在進一步具體實施例中 p 為 1。仍在進一步具體實施例中 M 為 $-CR^{11}=CR^{11a}-$ ，芳基， $-O-$ ，或 $-S-$ 。在進一步具體實施例中 M 為 $-CH=CH-$ 。仍在進一步具體實施例中 M 為苯撐。

仍在反應式 I 化合物的進一步具體實施例中 D 為



其中 R^7 ， R^8 ， R^9 和 R^{10} 分別為氫或 C_{1-6} 烷基，可視需要選擇性地經一個或更多的鹵素，胺基，羥基，芳基或雜芳基取代；

n 和 m 分別為 0，1，2 或 3；

o 和 p 分別為 0 或 1；

M 為價鍵；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

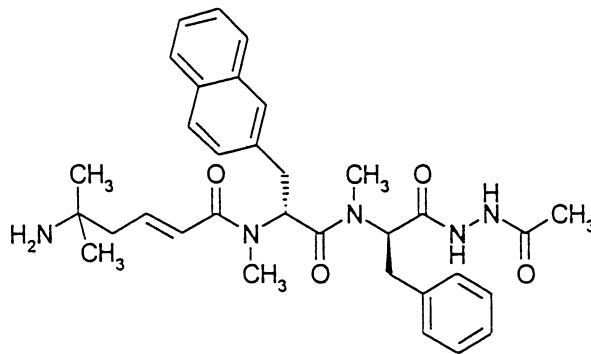
五、發明說明(12)

R^{11} 和 R^{11a} 分別為氫，或 C_{1-6} -烷基，可視需要選擇性地經一個或更多芳基或雜芳基取代。在一個具體實施例中 R^7 為氫。在第二個具體實施例中 R^7 為甲基。在第三個具體實施例中 R^8 為氫。在進一步具體實施例中 R^8 為 C_{1-6} 烷基，特別是甲基。仍在進一步具體實施例中 R^9 為氫。仍在進一步具體實施例中 R^9 為 C_{1-6} 烷基，特別是甲基。在進一步具體實施例中 n 為 0。仍在進一步具體實施例中 m 為 0。在進一步具體實施例中 m 為 1。仍在進一步具體實施例中 o 為 0。仍在進一步具體實施例中 p 為 0。在進一步具體實施例中 p 為 1。

在上述式 I 化合物中 D 較佳為 3-胺基甲基苯基，4-胺基-4-甲基戊-(1E)-烯基，N-甲基-3-胺基甲基苯基，3-(1-胺基環丁基)-3-丙烯基或 1-胺基 1-甲基乙基。

本發明式 I 之較佳化合物為：

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-((1R)-2-(N'-乙醯基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基)-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-{N-[(1R)-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

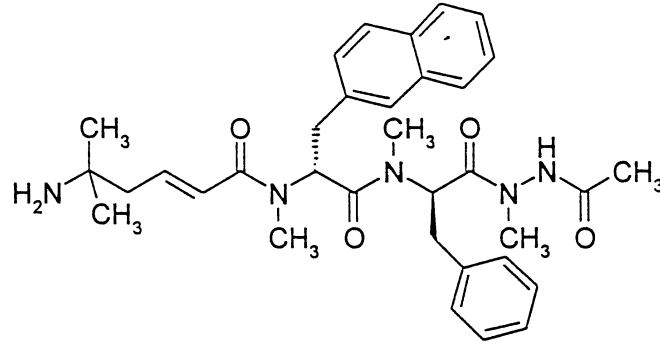
裝

訂

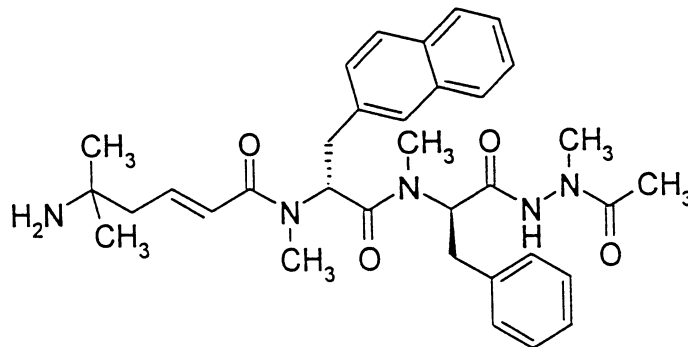
線

五、發明說明(13)

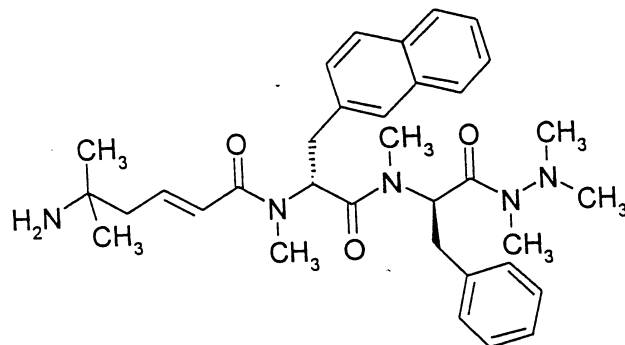
(N'-乙醯基-N-甲基胼基)-1-苄基-2-氧基乙基}-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-{N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基}-N-甲基醯胺

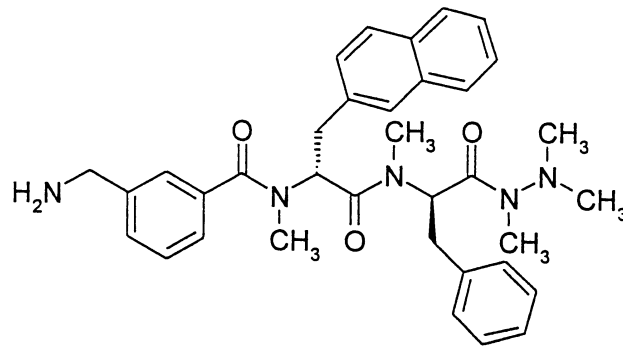


(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苄基-1-(N,N',N'-三甲基胼基羰基)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)醯胺

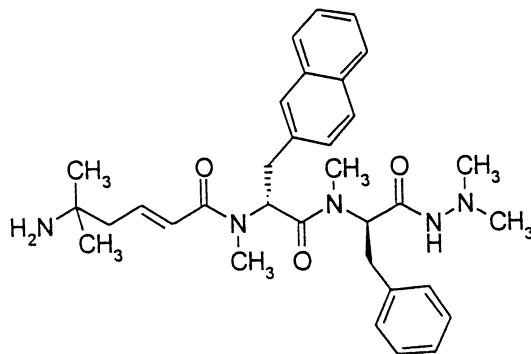


五、發明說明(14)

3-胺甲基-N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胼基羰基)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)苯甲醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-2-(2-苯乙基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-2-(2-噻嗪基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

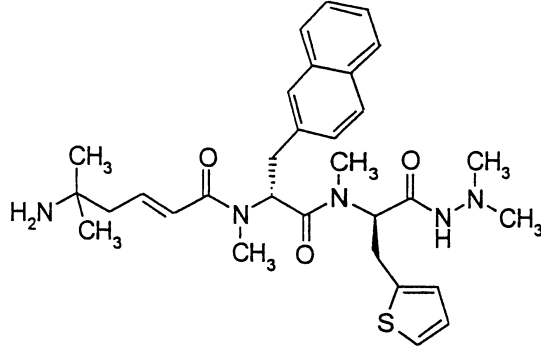
裝

訂

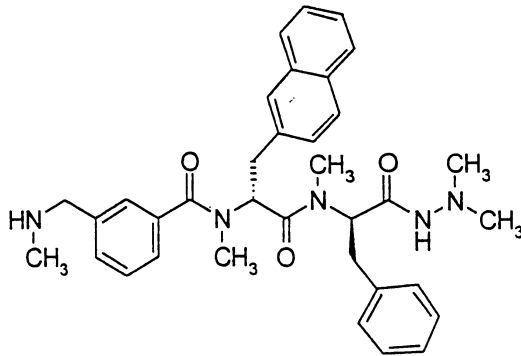
線

五、發明說明(15)

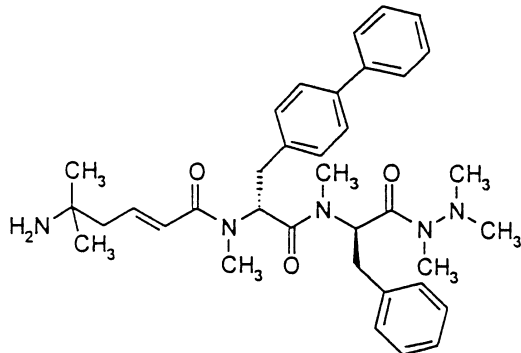
基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-萘基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基-3-(N-甲胺基甲基)苯甲醯胺

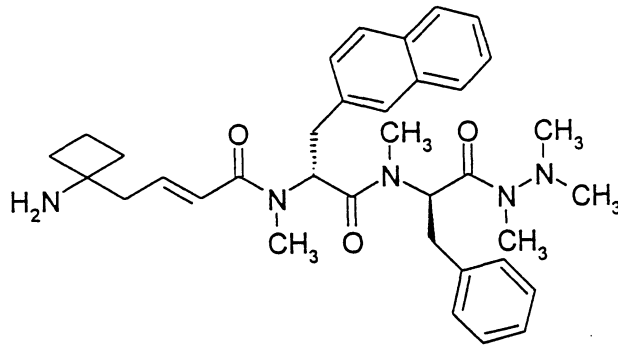


(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-萘基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺

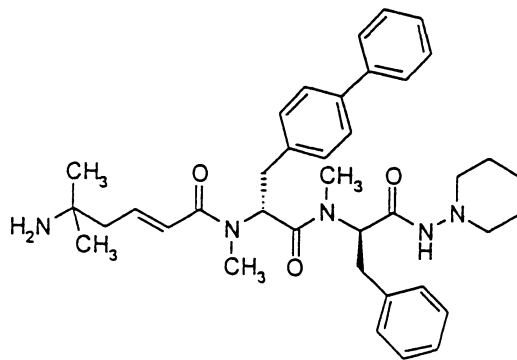


五、發明說明 (16)

(2E)-4-(1-胺基環丁基)丁-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺

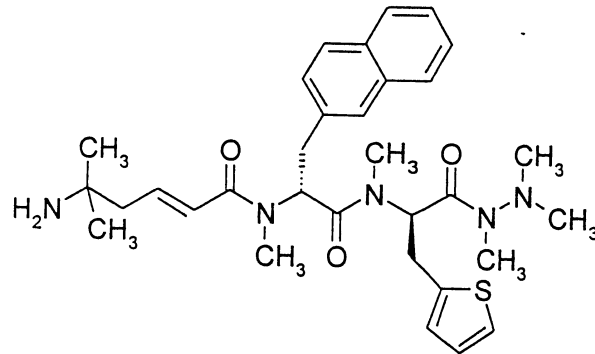


(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺

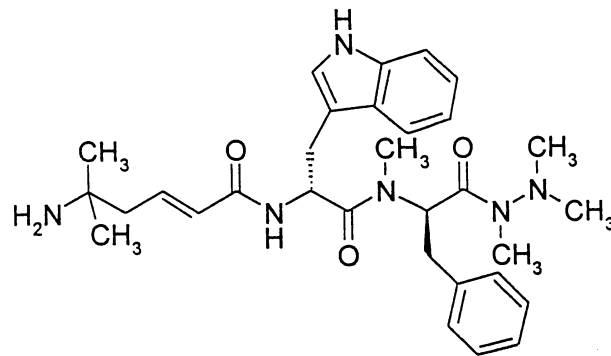


(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-(2-噁嗪基)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺

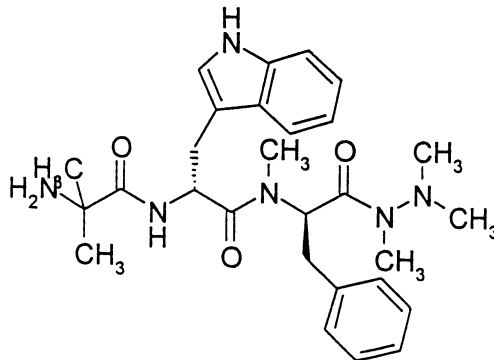
五、發明說明(17)



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)醯胺

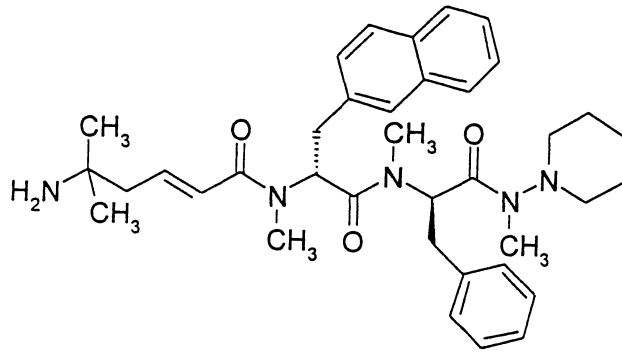


2-胺基-N-((1R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-2-甲基丙醯胺

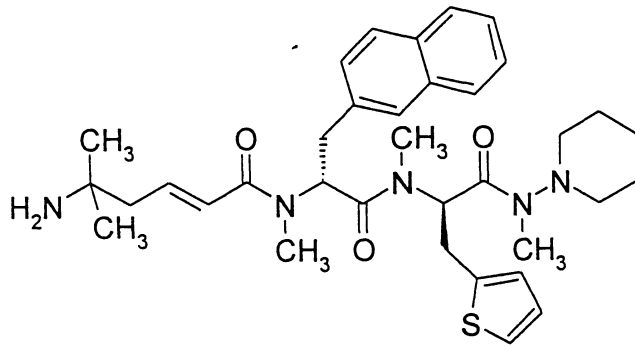


五、發明說明(18)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-(2-噻吩基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-苄基-2-氧基-2-(3-氧基吡啶啉-1-基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺

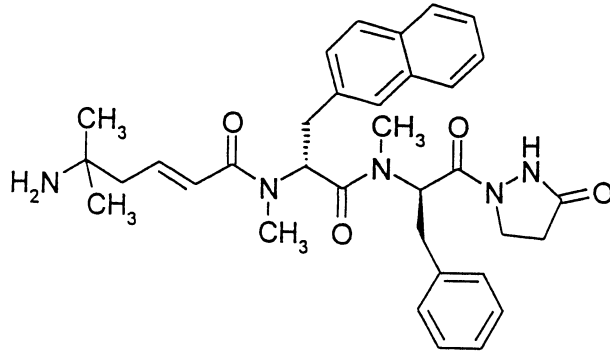
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

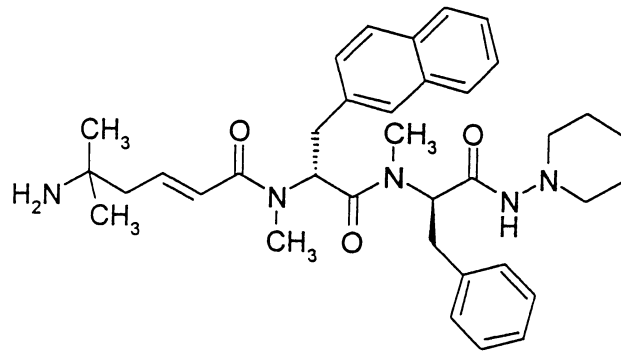
訂

線

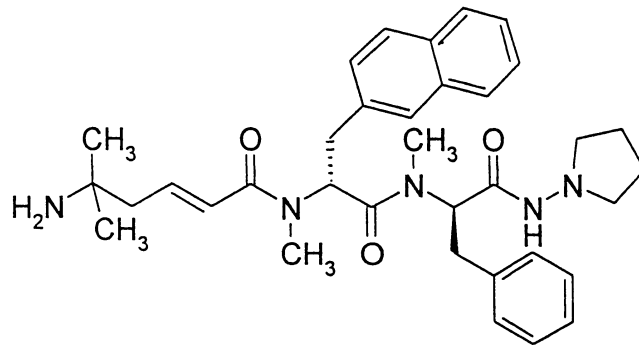
五、發明說明(19)



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)醯胺

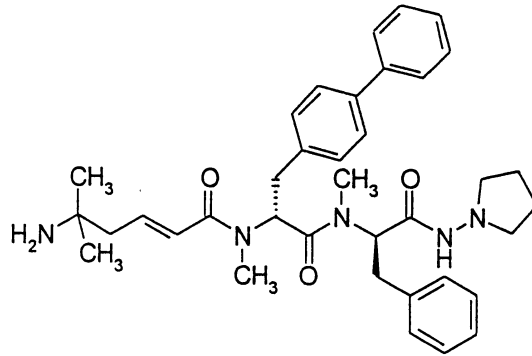


(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(吡咯啶-1-基)胺)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)醯胺

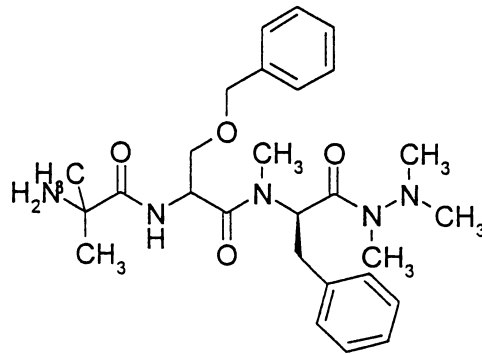


五、發明說明(20)

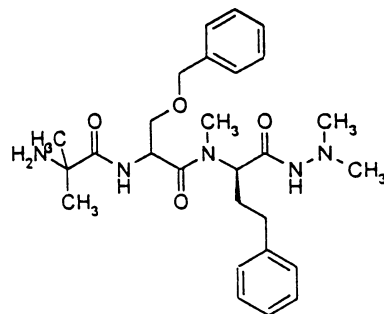
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((吡咯啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基醯胺



2-胺基-N-(2-苄氧基-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基}乙基)-2-甲基丙醯胺

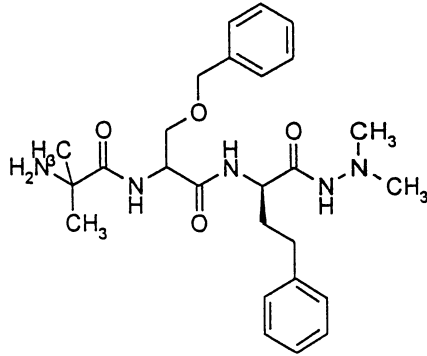


2-胺基-N-(2-苄氧基-1-{N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯丙基]-N-甲基胺甲醯基}乙基)-2-甲基丙醯胺

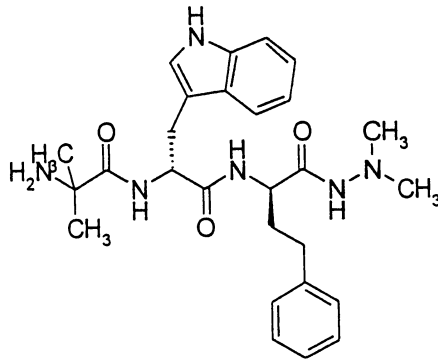


五、發明說明(2)

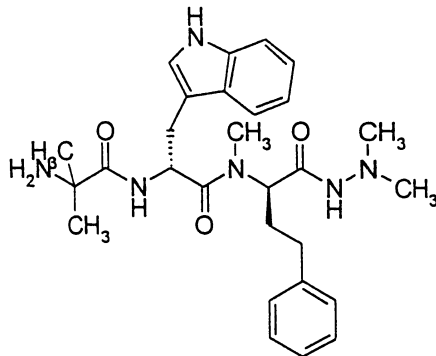
2-胺基-N-{2-苄氧基-1-[N-((1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯基丙基)胺甲醯基]乙基}-2-甲基丙醯胺



2-胺基-N-[(1R)-1-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯丙基胺甲醯基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙醯胺



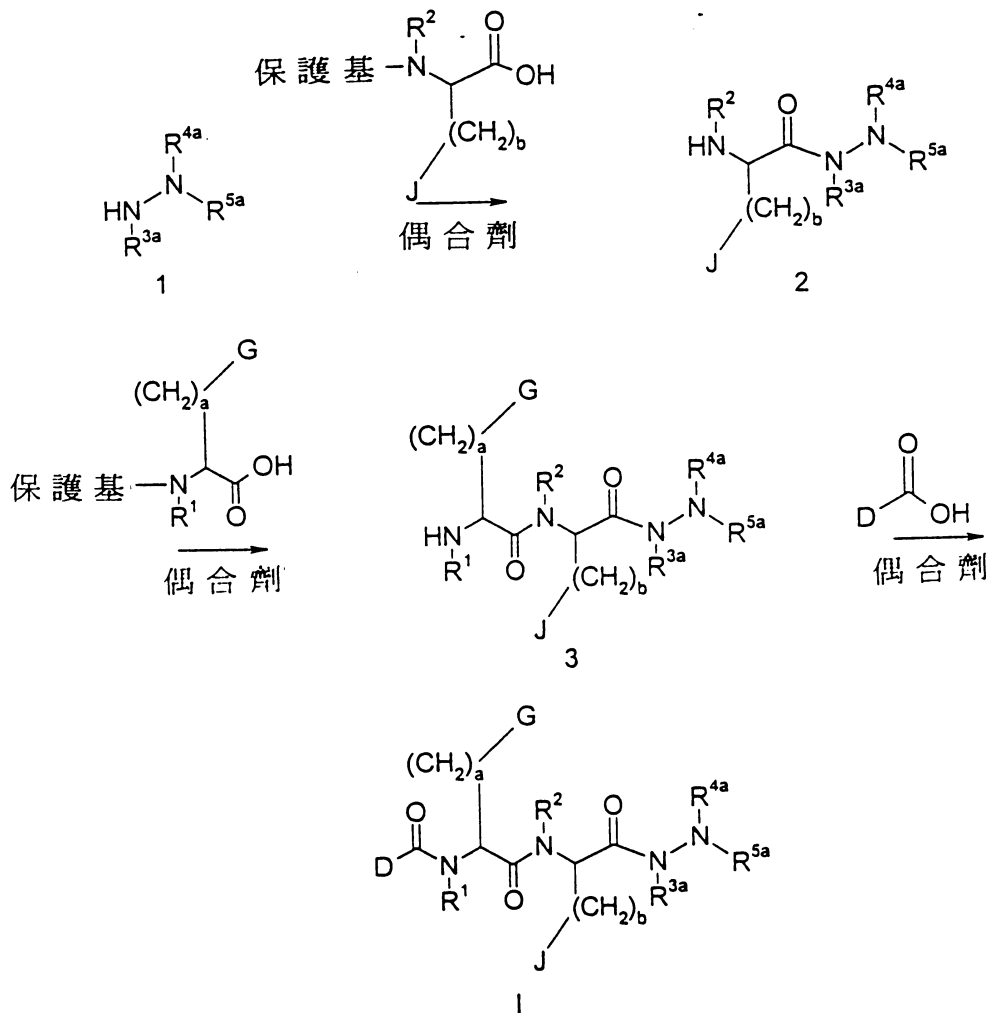
2-胺基-N-[(1R)-1-{N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯丙基]-N-甲基胺甲醯基}-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙醯胺



五、發明說明 (22)

上述較佳化合物之最佳化合物為(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)醯胺。

一般的方法



通式結構 I 的化合物較佳可從單-，二-或三-取代之胍類或脲類製得且適當地使用適當偶合劑例如 1-乙基-3-(3-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫和 1-羥基苯并三唑或在該肽之技藝中已知的其他偶合劑偶合於適當溶劑例如二甲基甲醯胺或二氯甲烷中而保護胺基酸。該等適當的胺基酸可藉由該技藝已知道的方法且由例如 T.W.格林所描述者(有機合成中的保護基團, 第 2 版, 約翰維斯父子, 紐約 1991) 被保護和去保護。

一般相信式 I 化合物顯示改良的抗由酵素所產生的蛋白質分解降解, 因為他們是非天然的, 特別是因為天然的醯胺鍵被非天然的醯胺鍵模擬取代。與已知激素釋放肽比較, 該增加之具有減少本發明化合物之大小的抗蛋白質分解降解, 被預期與先前文獻所提議之肽類比較, 它們具有改良的生物利用率。

在上述結構式和整篇說明書中, 下列術語具有指定的意義:

上述 C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-烷撐, C₁₋₄-烷基或 C₁₋₄-烷撐欲包括直鏈或支鏈或環組態中指定長度的烷基或烷氧撐。支鏈烷基的例子為甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基, 和己基及他們相當的二價部份, 例如乙撐。支鏈烷基的例子為異丙基, 二級-丁基, 三級-丁基, 異戊基, 和異己基和他們相當的二價部分, 例如異丙撐。環烷基的例子為 C₃₋₆ 烷基, 例如環丙基, 環丁基, 戊烷基和環己烷基及他們相當的二價部分, 例如環丙撐。

上述 C₁₋₆-烷氧基意欲包括直鏈或支鏈或環組態中指定長度的烷氧基。直鏈烷氧基的例子為甲氧基, 乙氧基, 丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

氧基，丁氧基，戊氧基和己氧基。支鏈烷氧基的例子為異丙氧基，二級-丁氧基，三級-丁氧基，異戊氧基，和異己氧基。環烷氧基的例子為環丙氧基，環丁氧，環戊氧基和環己氧基。

上述 C₁₋₇-醯基意欲包括直鏈或支鏈或環組態中指定長度的醯基。直鏈醯基的例子為甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，戊醯基等。支鏈醯基之例子為異丁醯基，異戊醯基，三級戊醯基等。環醯基的例子為環戊羧基，環己羧基等。

在本文中，術語”芳基”意欲包括單價環碳芳環部分，為單環，二環或多環，例如選自包括苯基和萘基，可視需要選擇性經一個或以上的 C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基，鹵素，胺基或芳基取代。

在本文中，術語”芳撐”意欲對包括二價環碳芳環部分，為單環，二環或多環，例如選自包括苯撐和萘撐，可視需要選擇性經一個或以上的 C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基，鹵素，胺基或芳基取代。

在本文中，術語”雜芳基”意欲包括單價雜環芳環部分，為單環，二環或多環，例如選自包括吡啶基，1-H-四唑-5-基，噁唑基，咪唑基，吡啶基，噁二唑基，吡唑基，噁唑基，異噁唑基，噁二唑基，噁噁基，喹啉基，吡吡基，異噁唑基，視需要可選擇性地經一個或以上的 C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基，鹵素，胺或芳基取代。

在本文中，術語”雜芳撐”意欲包括二價雜環芳環部分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (>5)

，為單環，二環或多環，例如選自包括吡啶二基，1-H-四唑二基，噁唑二基，咪唑二基，吡啶二基，嘧啶二基，噻二唑二基，吡唑二基，噁唑二基，異噁唑二基，噁二唑二基，噻吩二基，喹啉二基，吡啶二基或異噻唑二基，視需要可選擇性地經一個或以上的 C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基，鹵素，胺或芳基取代。

在本文中，術語”雜環系統”意欲包括芳族和非芳香族環部份，其為單環，二環或多環，且在其環中包含至少一個如一個，二個或三個氮原子，及視需要可選擇性地一個或以上，例如一個或二個其他雜原子，例如硫或氧原子。該雜環系統較佳選自吡啶，嘧啶，三唑，吡唑，咪唑，吡啶，吡啶，吡啶，氮丙啶，二噻吩，吡咯，咪唑，吡啶，異吡啶，吡啶，吡啶，噁吩，吡咯啶，吡咯啶，咪唑啶，咪唑啶，吡啶啶，噁吡啶啶，吡啶啶，六氫吡啶，六氫吡啶，引哚啶，異引哚啶或嗎福啶。

術語”鹵素”意欲包括氯(Cl)，氟(F)，溴(Br)和碘(I)。

本發明化合物可具有一個或更多之不對稱中心(掌性碳原子)和其意欲將任何光學異構物，呈分離，純或部份純化之光學異構物或其外消旋混合物包含在本發明的範圍中。

本發明化合物可選擇性地為一藥學上可接受鹽形式，例如該等式 I 化合物之藥學上可接受的酸加成鹽，其包括該等藉由反應式 I 化合物與無機或有機酸例如氫氯酸，氫溴酸，硫酸，醋酸，磷酸，乳酸，順丁烯二酸，苯乙醇酸，酞酸，檸檬酸，戊二酸，葡萄糖酸，甲烷磺酸，水楊酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (>6)

，丁二酸，酒石酸，甲苯磺酸，三氟乙酸，胺基磺酸或反丁烯二酸及／或水而製得者。

式 I 化合物可以藥學上可接受酸加成鹽形式或，若適當的話，以鹼金屬或鹼土金屬或低級烷基銨鹽給藥。相信該鹽形式大約呈現與游離鹼形式相同等級的活性。

在另一觀點中，本發明係有關一種藥學組成物，其包括，當做活性成分，式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽和一種藥學上可接受的載體或稀釋劑一起。

包含本發明化合物的藥學成物可以傳統技術製備，例如在 Remington 氏藥劑科學，1985 或在 Remington：藥房的科學和實務，第 19 版本(1995)所描述者。該等組成物可以傳統的形式存者，例如膠囊，錠劑，氣溶膠，溶液，懸浮液或局部塗敷。

所使用的藥劑載體可為習知固體或液體載劑。固體載體的實例為乳糖，白土，蔗糖，環糊精，滑石，明膠，瓊脂，果膠，金合歡膠，硬脂酸鎂，硬脂酸或纖維素的低級烷基醚。液態載體的實例為糖漿，花生油，橄欖油，磷脂，脂肪酸，脂肪酸胺，聚氧乙撐或水。

同樣地，載體或稀釋劑可包括任何該技藝已知的緩釋物質，例如甘油基單硬脂酸酯或甘油基二異硬脂酸酯，單獨或和蠟混合。

如果固體載體使用於口服投予，該製劑可被製錠，放置在硬明膠膠囊之粉末或片劑形式，或其可能於藥片或菱形之形式。固體載體的數量將會廣泛地改變但通常為約 25

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (>7)

毫克到約 1 克。如果使用液態載體，製劑可於糖漿，乳液，軟明膠膠囊或滅菌可注射液體的形式例如水性或非水性液態懸浮液或溶液。

可藉由習知製錠技術製備之典型錠劑可包含：

核心：

活性化合物(為游離化合物或其鹽)	100 毫克
膠體二氧化矽(Aerosil)	1.5 毫克
纖維素，微晶(AviCel)	70 毫克
修正之纖維素膠(Ac-di-Sol)	7.5 毫克

硬脂酸鎂

塗層：

HPMC	約 9 毫克
* Mywacett 9-40	約 0.9 毫克

* 乙醯化單甘油酸酯當做薄膜塗層的增塑劑。

對於鼻內投予，製劑可包含溶解或懸浮在用於氣溶膠之液態載體，特別是水性載體中的式 I 化合物。載體可包含添加劑例如溶解化劑，例如丙二醇，界面活性劑，吸收增強劑例如卵磷脂(磷脂醯膽鹼)或環糊精，或防腐劑例如對羥基苯甲酸酯類。

通常，本發明的化合物於單位劑量形式，每單位劑量包括 50-200 毫克之活性成分和藥學上可接受的載體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(28)

根據本發明化合物的劑量適合為 0.1-500 毫克/天，例如從大約 5 到大約 50 毫克，例如每劑量大約 10 毫克，當作為做藥物施藥至病人時，例如人。

已經證明通式 I 化合物具有在活體內釋放內源生長激素之能力。化合物因此可使用於治療需要增加血漿生長激素含量的情況，例如生長激素不足的人或中年病人或家畜。

因此，在特別觀點中，本發明係有關一種用於刺激從腦下腺釋放生長激素之醫藥組成物，該組成物包括當做活性成分之式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽和一藥學上可接受的載體或稀釋劑。

在進一步觀點中，本發明係有關一種刺激從腦下腺釋放生長激素之方法，該方法包含將有效量的通式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽施藥至需要的個體中。

仍在進一步觀點中，本發明係有關一種通式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽於製備刺激從腦下腺釋放生長激素之醫藥的用途。

對於諳熟該技藝者，已知生長激素在人體中的目前和有效用途是不同且多樣的。因此，式 I 化合物可為了刺激從腦下腺釋放生長激素之目的而施藥，則具有生長激素本身相似的效果或用途。生長激素的用途可概述如下：刺激中年人之生長激素釋放，預防糖皮質激素之分解代謝的副作用，預防和治療骨質疏鬆症，治療慢性疲勞徵侯群(CFS)，治療選擇性外科手術後急性疲勞徵侯群和肌肉損失，刺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

激免疫系統，促進創傷癒合，促進骨折修復，促進複雜性骨折，例如 distraction osteogenesis，消瘦性第二次折的治療，治療生長遲緩，因腎臟衰衰竭或不足而產生之生長遲緩，心肌病的治療，慢性肝病的治療，血小板減少症的治療，Crohn 氏疾病的治療，短腸徵候群的治療，慢性阻塞性肺病(COPD)的治療，治療與移植有關的併發症，治療包括生長激素不足的孩子之生理短身材和與慢性疾病有關之短身材。肥胖和與肥胖有關之生長遲緩的治療，厭食症的治療，治療與 Prader-Willi 徵候群和 Turner 氏徵候群有關之生長遲緩；增加部份生長激素不敏感性徵候群的病人之生長速率；加速恢復和減少燒傷病人的住院期；治療宮內生長遲緩，骨骼發育異常，高腎上腺皮質素症和 Gushing 氏徵候群；搏動生長激素釋放的誘發；替換壓力病人之生長激素，骨軟骨發育不良，Noonan 氏徵候群，精神分裂症，憂鬱症，阿滋海默症，延遲創傷癒合和心志喪失的治療，肺功能障礙和呼吸器依賴的治療，心臟衰竭或相關之血管功能障礙的治療，損害之心臟功能的治療，心肌梗塞的治療或預防，降低血壓，抗室功能障礙的保護或再灌注事件的預防；慢性透析成人的治療；在主要外科手術之後的蛋白質分解代謝回應的衰減，減少由於慢性疾病例如癌或 AIDS 的惡病質和蛋白質損失；治療包括胰島 B 細胞瘤之胰島素過多，用於排卵誘發的輔助治療；刺激胸腺發展及避免胸腺功能之年齡相關的衰退，免疫抑制病人的治療，sarcopenia 的治療，治療與愛滋病相關之消瘦

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

；肌肉強度，可動性，皮膚厚度，新陳代謝的內環境穩定，脆弱中年人之腎臟內環境穩定的改善，刺激骨母細胞，骨重建和軟骨生長，食物攝取的調節；刺激同伴動物的免疫系統和治療朋友動物之老化疾病，促進家畜的生長和刺激羊的羊毛生長，和新陳代謝徵候群(徵候群 X)的治療。而且式 I 化合物可使用於治療哺乳動物中，例如人類之胰島素抵性，包括 NIDDM。此外一般相信本發明式 I 化合物由於 REM 睡眠的高增加和 REM 潛伏狀態的減少而改良睡眠品質和校正與衰老有關的生長激素過少症。

對於上述指示，劑量將會因所使用的式 I 化合物，施藥模態和所需要的治療而改變。然而，通常劑量含量在每日 0.0001 和 100 毫克／公斤體重之間，較佳每日大約 0.001 到大約 50 毫克／公斤體重，施藥到病人和動物以獲得內源生長激素之有效釋放。再者式 I 化合物沒有或實質上沒有副作用，當以上述劑量含量施藥時，該副作用為例如 LH，FSH，TSH，ACTH，後葉加壓素，催產素，氫基可體松及催乳激素的釋放。通常，適合於口服，鼻，肺或經皮施藥之劑量形成包含大約 0.0001 毫克到大約 100 毫克，較佳大約 0.001 毫克到大約 50 毫克之式 I 化合物與藥學上可接受的載體或稀釋劑摻合。

可選擇性地，本發明的醫藥組成物可包含式 I 化合物與一個或以上之顯示不同活性的化合物，例如，抗菌素或其他藥理活性物質。

施藥路徑可為任何有效傳送活性化合物到適當的或需

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

要作用的位置的路徑，例如口服，鼻，肺，經皮或非經腸，口服路徑為較佳。

除了式 I 化合物的醫藥用途之外，他們在為研究生長激素釋放的規則之活體外工具中是有效的。

式 I 化合物在用來評估腦下腺生釋放長激素的能力之活體外工具也是有效的。例如，在這些化合物施藥至人體之前或之後取得血清樣品可化驗生長激素。每個血清樣品中的生長激素將會直接地決定病人腦下腺釋放生長激素的能力。

式 I 化合物可施用至商業上重要的動物以增加他們的生長速率和程度，和增加乳和羊毛製造或失調的治療。

一種式 I 生長激素促分泌化合物的進一步係與其他促泌素例如 GH RP (2 或 6)，GHRH 和其類似物，生長激素和其類似物或促生長因子包括 IGF-1 和 IGF-2 組合使用。

藥理學方法

式 I 化合物可在活體外評估他們於鼠腦下腺主要培養物中釋放生長激素的功效和能力，和該評估可如下所述進行。

鼠腦下腺細胞的離析係改良 O. Sartor 及其研究同仁，Endocrinology 116，1985，第 952-957 頁。雄性白化病 Sprague-Dawley 鼠(250+/-25 克)購買自 MPrilgaard，Lille Skensved，丹麥。該等鼠在關在團體籠(四個動物/籠)且放置在房間中經 12 小時光周期。室溫在 19 至 24°C 改變和濕氣在 30 至 60% 中改變。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

將該等鼠斬首且解剖腦下腺。移除該等神經中間葉及其餘的組織立刻被放置在補充有 0.25% D-葡萄糖，2 % 非必需胺基酸(Gibco 043-01140)和 1% 牛血清白蛋白(Sigma A-4503)的冰凍離析緩衝液(Gey 的培養基(Gibco041-04030)中。將組織切成小塊且轉移到補充有 3.8 毫克/毫升胰蛋白(Worthington # 3707 TRL-3)和 330 毫克/毫升的 DNase (Sigma 0-4527)的離析緩衝液中。此混合物以 70 次旋轉/分鐘，95/5%之 O₂/CO₂ 的大氣中於 37°C 培養 35 分鐘。然後此組織以上述緩衝液洗滌三。使用標準 pasteur 吸量管，組織然後被吸量至單細胞內。在分散之後，藉由通過尼龍濾器(160 毫米)過濾除去未消化組織。細胞懸浮液以補充有胰蛋白抑制劑(0.75 毫克/毫升，Worthington # 2829)的離析緩衝液洗滌 3 次和最後再懸浮於培養基中；DMEM(Gibco 041-01965)補充有 25 mM HEPES(Sigma 1-1-3375)，4 mM 毫米穀胺醯胺(Gibco 043-05030H)，0.075% 碳酸氫鈉(Sigma S-8875)，0.1% 非必需胺基酸，2.5 % 胎牛血清(FCS，Gibco 011-06290)，3% 馬血清(Gibco034-06050)，10% 新鮮鼠血清，1 nM T₃，(Sigma T-2752)和 40 毫克/升地 米松(Sigma D-4902)pH 7.3，到 2 x 10⁵ 細胞/毫升的密度。該等細胞種植於微計量盤內(Nunc，丹麥)，200 毫升/井，和於 37°C 和 8 % CO₂ 培養 3 天。

化合物測試

在培養之後，該等細胞以刺激緩衝液(補充有 1 % BSA (Sigma A-4503)，0.25% D-葡萄糖(Sigma G-5250)和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

25 nMHEPES(Sigma H-3375)pH 7.3 的 Hanks 平衡鹽溶液 (Gibco 041-04020))洗滌兩次和在 37°C預培養 1 小時。緩衝液以 90 毫升刺激緩衝液(37)交換。加入十毫升測試化合物溶液，而且該等盤在 37°C和 5%CO₂培養 15 分鐘。培養基被輕輕倒出且分析在 rGH SPA 測試系統中之 GH 含量。

所有的化合物測試 10 pM 到 100 毫微米範圍之在劑量。劑量－反應關係使用 Hill 方程式(圖 P, Biosoft)建構。功(最大 GH 釋放, E_{max})以 GHRP-6 的 E_{max} 之%表示。效力(EC₅₀)決定為誘發 GH 釋放之最大刺激的一半之濃度。

式 I 化合物可使用下述步驟評估他們新陳代謝的穩定性：

將化合物溶解在水中於 1 毫克/毫升的濃度。將 25 毫升的此溶液加至 175 毫升之個別酵素-溶液(所得酵素：受質 (重量/重量)大約 1：5)。溶液在 37°C留置過夜。10 毫升之各種降解溶液使用具有分子離子選擇的離子監測的流體注射電動噴霧質譜分析法(ESMS)分析其相對於相當的零一樣品。與零一樣品比較，如果信號已經減少超過 20%，則溶液的剩餘物藉由 HPLC 和質譜分析法分析以便精確地識別降解的程度和位置(等)。

幾個標準的 類(ACTH 4-10，血管收縮素 1-14 和胰高血糖素)已包含在穩定性測試中以便查證各種溶液降解肽類的能力。

標準的肽類(血管收縮素 1-14，ACTH 4-10 和胰高血糖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(34)

激素)購買自 Sigma, MO, 美國)。

酵素(胰蛋白酶, 胰凝乳蛋白酶, 彈性蛋白酶氨基肽酶 M 和羧基肽酶 Y 和 B)全部購買自 Boehringer Mannheim GmbH(Mannheim, 德國)。

胰臟酵素混合物: 胰蛋白酶, 胰凝乳蛋白酶和彈性蛋白酶於 100 mM 碳酸氫銨 pH 8.0(所有濃度 0.025 毫克/毫升)。

羧基肽酶混合物: 羧基肽酶 Y 和 B 於 50mM 乙酸銨 pH 4.5(所有濃度 0.025 毫克/毫升)中。

氨基肽酶 M 溶液: 氨基肽酶 M (0.025 毫克/毫升)於 100 mM 碳酸氫銨 pH 8.0。

質譜分析係使用二個不同質譜計進行。Sciex API III 三倍四極 LC-MS 儀器(Sciex 儀器, Thornhill, 安大略省), 備有電動噴霧離子源和 Bio-Ion 20 TIMR-OF-FLIGHT 血漿去吸附儀器(Bio-Ion Nordic, Uppsala, 瑞典)。

化合物之定量(在降解之前和之後)係進於使用討論中之分子離子的單離子監測以分析物的流體注射之 API III 儀器。100 毫升/分鐘的液體流(MeOH: 水 1: 1)係藉由 ABI 1408 HPLC 單元(Perkin-Elmer 應用生物系統部, 弗斯特城, CA)控制。該等儀器參數設定於標準操作條件下, 且 SIM 監測係使用最強的分子離子(在大部份情形下這相當於二電荷分子離子)進行。

此外降解產物的定性包括使用具有樣品施用至硝基纖維素塗佈之標的物和標準品之血漿去吸附質譜分析法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(35)

(PDMS)。由此決定質量準確度通常好於 0.1%。

降解產物的分離和離析係使用 HY-TACH C-18 逆相 4.6x 105 毫米 HPLC 管柱(Hewlett-Packard 公司, Palo Alto, CA), 具有標準乙青:TFA 分離梯度進行。使用的 HPLC 系統為 HP1090M(Hewlett-Packard 公司, Palo Alto, CA)。

肽衍生物	MW/SIM 離子(amu)	羧基肽酶 混合物	Pan.酵素 混合物
標準			
ACTH 4-10	1124.5/562.8	+	-
胰高血糖素	3483/871.8	-	-
胰島素(B23-29)	859.1/430.6		
血管收縮素 1-14	1760.1/881.0	-	-
GHRP-2	817.4/409.6	-	-
GHRP-6	872.6/437.4	-	-

+ : 安定(在降解溶液 24 小時之後 SIM 信號減少小於 20%)。

- : 不安定(在降解溶液 24 小時之後 SIM 信號減少超過 20%)。

在此處被描述特徵之任何新穎特徵或組合對於本發明是必的。

實驗

製備式 I 和包含化合物的製劑之方法為進一步說明於下列實施例中, 然而下列實施例子不被解釋為作為限制。

化合物的結構藉由高效液體色層分析法(HPLC), 核磁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

象

五、發明說明 (36)

共振(NMR, Bruker 400 MHz)或液相色層分析法-質譜分析法(tC-MS)之一確認。NMR 位移(δ)以一百萬份之份數(ppm)表示且僅表示選擇峰。mp 為熔點且 $^{\circ}\text{C}$ 表示。柱式色層分析法係使用 W.C. Still 等人描述的技術, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925 在 Merck 矽凝膠 60(編號 9385)上實行。作為起始物質之化合物為已知化合物或藉由本身已知的方法速迅製得之化合物。所使用的甲醇/氨溶液為在甲醇中的 10% 氨溶液。

HPLC(方法 A1): RP-HPLC 分析係使用於 214 nm UV 檢測器和 Hibar LiChrosorb RP-18(5 μM) 250-4(Merck)管柱上完成, 其以 1 毫升/分鐘溶離。使用二個溶劑系統: 溶劑系統 I: 在乙青中的 0.1 % 三氟乙酸。溶劑系統 II: 在水中的 0.1 % 三氟乙酸。管柱以 20% 的溶劑系統 I 和 95 % 的溶劑系統 II 所組成的混合物平衡。在樣品注射之後以在溶劑系統 II 中的溶劑系統 I 之 20% 至 80% 的梯度進行 30 分鐘。梯度然後被延長到 100% 的溶劑系統 I 經過 5 分鐘接著以 100% 此系統等溶離 5 分鐘。RP-分析係使用於 214, 254, 276, 301nm 之 UV 檢測器於 218TP54 4.6 毫米 x 250 毫米 5m C-18 二氧化矽管柱(Seperations 集團, Hesperia)上完成, 其以 1 毫升/分鐘於 42 $^{\circ}\text{C}$ 溶離。管柱以 5 % 乙青於由 0.1 M 硫酸銨所組成之緩衝液平衡, 其以 4M 硫酸調整至 pH 2.5。在注射樣品後是以 5 % 至 60% 乙青在相同水緩衝液中的梯度溶離 50 分鐘期間。

HPLC(方法 B1): RP-HPLC 分析以使用於 214 nm UV

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

檢測器和 Hibar LiChrosorb RP-18(5uM) 250-4(Merck)管柱上完成，其以 1 毫升／分鐘溶離。使用二個溶劑系統：溶劑系統 I：在乙青中的 0.1 %三氟乙酸。溶劑系統 II：在水中的 0.1 %三氟乙酸。管柱以 20%的溶劑系統 I 和 95 %的溶劑系統 II 所組成的混合物平衡。在樣品注射之後以在溶劑系統 II 中的溶劑系統 I 之 20%至 80%的梯度進行 30 分鐘。梯度然後被延長到 100%的溶劑系統 I 經過 5 分鐘接著以 100%此系統等溶離 5 分鐘。RP-分析係使用於 214, 254, 276, 301nm 之 UV 檢測器於 218TP54 4.6 毫米 x 250 毫米 5m C-18 二氧化矽管柱(Seperations 集團, Hesperia)上完成，其以 1 毫升／分鐘於 42°C 溶離。管柱以 5 % 平衡(乙腈+0.1% TFA)在水中的 TFA 的水溶液(0.1%) 平衡。在注射樣品後是以 5 % 至 60%(乙腈+0.1 % TFA)在相同水緩衝液中的梯度溶離 50 分鐘期間。

HPLC(方法 H8)：HPLC 分析係在使用 Water® 3 毫米 x 150 毫米 3.5 m C-18 對稱管柱上完成。管柱被加熱到 42°C 且以於 1 毫升／分鐘的流速之線性梯度的 5-90% 乙青，85-0% 水和於水中之 10% 三氟乙酸(0.5%) 溶離 15 分鐘。

LC-MS 分析係在使用 Waters® 3 毫米 x 150 毫米 3.5 m C-18 對稱管柱和具有 20 毫升／分鐘的流速的正離子噴霧之 PE Sciex API100 LC/MS 系統完成。管柱以於 1 毫升／分鐘的流速之線性梯度的 5-90% 乙青，85-0% 水和於水中之 10% 三氟乙酸(0.1%) 溶離 15 分鐘。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

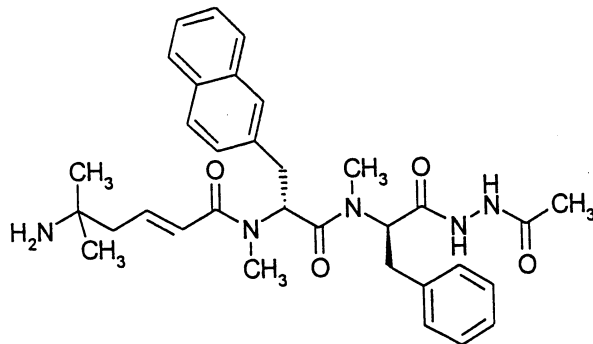
裝

訂

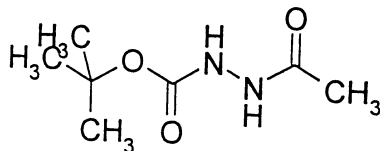
五、發明說明(38)

實施例 1

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基胼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



N'-乙醯基胼羧酸三級-丁基酯



將乙酸酐(1.5 毫升)慢慢加到胼基甲酸三級-丁基酯(1.0 克, 7.6 毫莫耳)和吡啶(3.1 毫升)於二氯甲烷(5 毫升)的溶液中及攪拌混合物過夜。然後將混合物加至二氯甲烷(50 毫升)中及以水(2x10 毫升)和鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮產生 0.95 克呈黃色油狀物的 N'-乙醯基胼羧酸三級-丁基酯。

LC-MS : Rt = 5.39, m/z = 349.6(m+1)

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰 : δ 1.5(s, 9H, (CH₃)₃C-O);
2.05(s, 3H, CH₃CO)

N-[(1R)-2-(N'-乙醯基胼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲

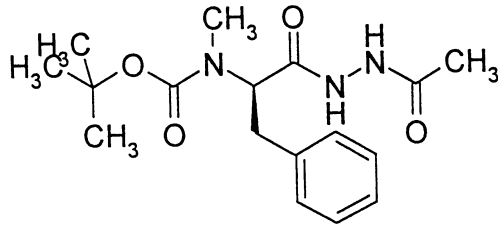
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(29)

基胺基甲酸三級-丁基酯



將 N'-乙醯基胼羧酸三級-丁基酯(0.95 克，5.45 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(10 毫升)中和加入三氟乙酸(10 毫升)及於室溫中攪拌混合物 1 小時。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次產生 1.0 克乙酸醯胼。然後將(2R)-2-(三級-丁氧羰基甲胺基)-3-苯基丙酸(0.76 克，2.73 毫莫耳)溶解在二甲基甲醯胺(3 毫升)和二氯甲烷(6 毫升)的混合物中及加入 1-羥基-7-吡啶并三唑(0.45 克，3.28 毫莫耳)和 1-乙基-3-(3 二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.62 克，3.28 毫莫耳)的混合物而且攪拌 20 分鐘。然後加入乙酸醯胼(1.0 克，5.45 毫莫耳)和二異丙基乙胺(1.87 毫升)的混合物和將混合物攪拌過夜。加入乙酸乙酯(50 毫升)，及混合物以水(50 毫升)洗滌。水層以乙酸乙酯(3x50 毫升)萃取，及組合後之有機層以水(2x50 毫升)和鹽水(50 毫升)洗滌及乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮至油狀物，及以庚烷：乙酸乙酯(1：1)層析於二氧化矽(40 克)產生 0.81 克呈黃色的油狀物的 N-[(1R)-2-(N'-乙醯基胼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯。

LC-MS：Rt=9.34，m/z=336.4(m+1)

HPLC：Rt=10.17 分鐘(H8)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

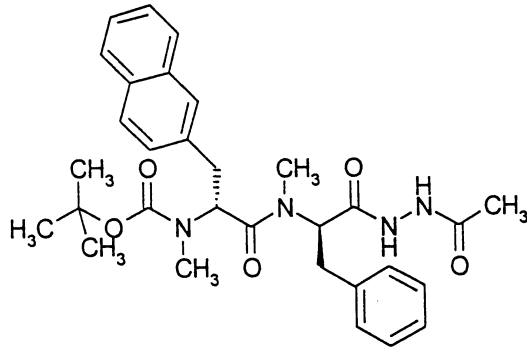
訂

線

五、發明說明(40)

^1H NMR(CDCl_3) 選擇峰： δ 1.32 + 1.40(2s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$, 旋轉異構物)；2.05(s, 3H, COCH_3)；2.78(s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$)。

N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯



將 N-[(1R)-2-(N'-乙醯基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯(0.81 克, 2.42 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(5 毫升)中和加入三氟乙酸(5 毫升)及於室溫中攪拌混合物 30 分鐘。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次及殘餘油狀物以二氯甲烷：(甲醇/氨)(9：1)層析於二氧化矽(40 克)產生 0.41 克呈無定形粉末的乙酸 N'-((2R)-2-(甲胺基)-3-苯基丙醯基)醯胍。

然後將(2R)-2-(三級-丁氧羰基-N-甲胺基)-3-(2-萘基)丙酸(0.63 克, 1.92 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(10 毫升)中及加入 1-羥基-7-吡啶并三唑(0.26 克, 1.92 毫莫耳)和 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.37 克, 1.92 毫莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(41)

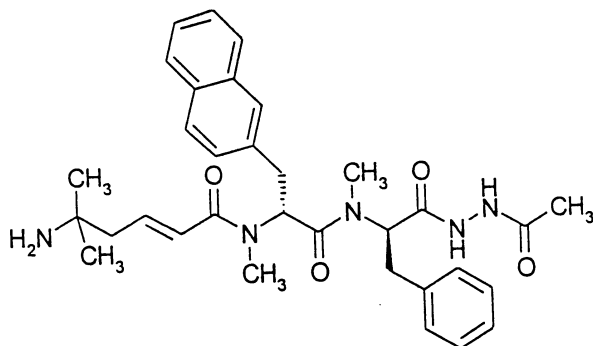
耳)的混合物且攪拌 30 分鐘。然後加入乙酸 N'-((2R)-2-(甲
胺基)-3-苯基丙醯基)醯肼(0.41 克, 1.74 毫莫耳)和
DIEA(0.39 毫升)的混合物和將混合物攪拌過夜。

加入二氯甲烷(50 毫升)及混合物以水(50 毫升)洗滌。
有機層以碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)和鹽水(50 毫升)洗滌及
乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮至油狀物，及以庚烷：乙酸乙
酯(1：4)層析於二氧化矽(40 克)產生 0.59 克呈油狀物的 N-
((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基肼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-
甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基
酯。

LC-MS : Rt = 13.68 , m/z = 547.2(m+1)

HPLC : Rt = 13.53 分鐘(H8)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-N-[(1R)-2-(N'-
乙醯基肼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘
基)乙基)-N-甲基醯胺



於 0 °C 將三氟乙酸(5 毫升)加至 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(42)

(N'-乙醯基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯 (0.59 克, 1.08 毫莫耳)在二氯甲烷(5 毫升)之溶液中攪拌 90 分鐘。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次。所得油狀物溶解在甲醇/氨(2 毫升)中且加入二氯甲烷(20 毫升)和矽膠(5 克)及在真空中濃縮。將所獲得的粉末藉由過濾以二氯甲烷(100 毫升)和二氯甲烷:(甲醇/氨)(9:1)萃取和將組合後的萃取物在真空中濃縮到 0.41 克呈泡沫的粗產物。

然後將(2E)-5-(三級-丁氧羰基甲胺基)-5-甲基己-2-烯酸(0.21 克, 0.89 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(10 毫升)中及加入 1-羥基-7-吡啶并三唑(0.13 克, 0.98 毫莫耳)和 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.17 克, 0.89 毫莫耳)的混合物且攪拌 30 分鐘。然後加入上述粗產物 (0.40 克, 0.89 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.20 毫升)的混合物且將混合物攪拌過夜。

加入二氯甲烷(50 毫升)及混合物以水(10 毫升)洗滌。有機層以碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)和鹽水(50 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 濃縮至 0.42 克泡沫, 將該泡沫溶解於二氯甲烷(5 毫升)中, 冷卻到 0 °C 和加入三氟乙酸(5 毫升), 及攪拌混合物 45 分鐘。反應混合物以二氯甲烷(50 毫升)和水(10 毫升)淬熄和以固體碳酸氫鈉滴定到 pH~7。分開有機層及以水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮。

將所獲得的產物溶解在乙腈/水 1:20(10 毫升)中且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(43)

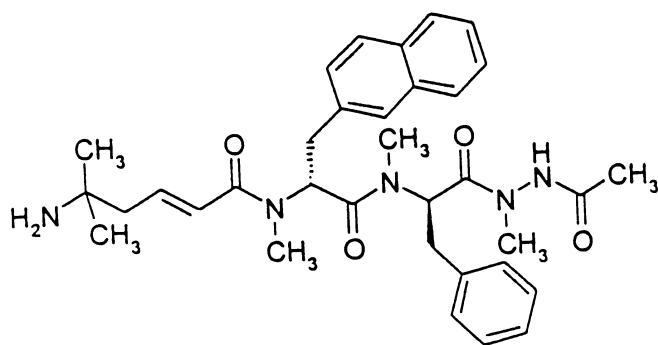
施用至 C-18 Sep-Pak Classic © 藥筒 (2.0 克，購自 Waters™)，其已以乙腈(100 毫升)和水(100 毫升)預洗。然後以水/乙腈/三氟乙酸(在水中之 10, 15, 20 和 25% 乙腈/1.0% 三氟乙酸之)的溶離劑所組成的梯度通過 Sep-Pak © (2 克)。組合有關部份和冷凍乾燥成 0.19 克呈白色無定形粉末的(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-N-[(1R)-2-(N'-乙醯基胼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺之三氟乙酸鹽。

LC-MS : Rt = 9.21 分鐘, m/z = 572.4(m+1)

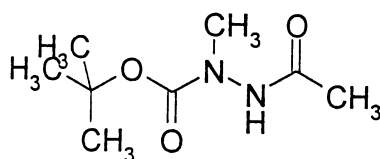
HPLC : Rt = 26.45 分鐘(A1), Rt = 28.40(B1)

實施例 2

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



N'-乙醯基-N-甲基胼羧酸三級-丁基酯

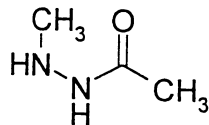


五、發明說明(44)

將乙酸酐(0.79 毫升, 8.40)和吡啶(1.36 毫升, 16.80 毫莫耳)加到 N-甲基胼羧酸三級-丁基酯(0.62 克, 4.20 毫莫耳)在二氯甲烷(10 毫升)的溶液中和攪拌混合物過夜。然後加入二氯甲烷(50 毫升)及混合物以水(3x10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮以產生 0.32 克(41%)呈油狀物的 N'-乙醯基-N-甲基胼羧酸三級-丁基酯。

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰: δ 61.45 + 1.48(2s, 9H, (CH₃)₃C-O, 旋轉異構物); 1.98(s, 3H, COCH₃); 3.14 + 3.17(2s, 3H, N-CH₃, 旋轉異構物)

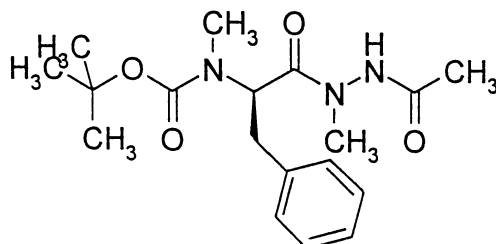
乙酸 N'-甲基醯胼



將三氟乙酸(2 毫升)加到 N-乙醯基-N-甲基胼羧酸三級-丁基酯(0.3 克, 1.59 毫莫耳)在二氯甲烷(2 毫升)的溶液中和攪拌混合物 60 分鐘。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次產生 0.32 克(100%)呈稀油的乙酸 N'-甲基醯胼三氟乙酸。

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰: δ 2.13(s, 3H, COCH₃); 2.98(s, 3H, N-CH₃)

N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯



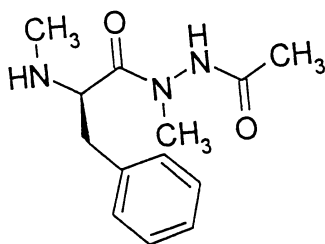
五、發明說明(45)

將 1-羥基-7-吡啶并三唑(0.13 克, 0.96 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.18 克, 0.96 毫莫耳)加到(2R)-2-(N-三級-丁氧羰基-N-甲胺基)-3-苯基丙酸(0.27 克, 0.96 毫莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)的溶液中和將混合物冷卻到 0 °C。然後加入乙酸 N'-甲基醯肼(0.19 克, 0.96 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.41 毫升, 2.40 毫莫耳)及在室溫攪拌混合物過夜。然後加入二氯甲烷(50 毫升), 及混合物以水(10 毫升), 飽和碳酸氫鈉(10 毫升), 鹽水(10 毫升)滌洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮以產生 0.35 克(125%)呈無色油狀物的粗 N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基肼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯。

LC-MS : Rt = 10.29 分鐘, m/z = 350.4(m+1)

HPLC : Rt = 10.77 分鐘(H8)

乙酸 N'-甲基-N'-((2R)-2-(甲胺基)-3-苯基丙醯基)醯肼



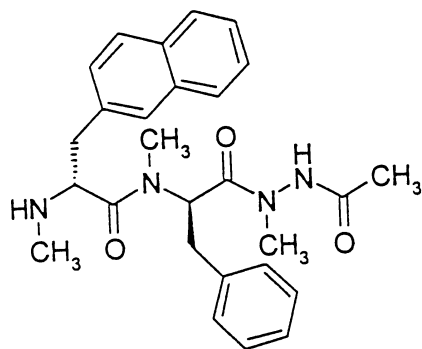
將三氟乙酸(2 毫升)加到 N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基肼基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯(0.35 克, 1.00 毫莫耳)於二氯甲烷之溶液中及攪拌混合物 30 分鐘。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次。和以二氯甲烷:(甲醇/氨)(9:1)層析於矽凝膠(40 克)產生

五、發明說明(46)

110 毫克(44%)呈油狀物的乙酸 N'-甲基-N'-((2R)-2-(甲胺基)-3-苯基丙醯基)醯肼

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.85(s, 3H, COCH_3) ; 2.25(s, 3H, N- CH_3) ; 3.05(s, 3H, N- CH_3) 。

(2R)-N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺



將 1-羥基-7-吡苻并三唑(0.072 克, 0.53 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.10 克, 0.53 毫莫耳)加到 2-(R)-(N-三級-丁氧羰基-N-甲胺基)-3-(2-萘基)丙酸(0.18 克, 0.53 毫莫耳)於二氯甲烷(5 毫升)的溶液中中和將混合物冷卻到 0°C 。然後加入乙酸 N'-甲基-N'-((2R)-2(甲胺基)-3-苯基丙醯基)醯肼(0.11 克, 0.44 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.098 毫升, 0.57 毫莫耳)和在室溫攪拌混合物過夜。然後加入二氯甲烷(50 毫升), 及混合物以水(10 毫升), 飽和碳酸氫鈉(10 毫升), 鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO_4), 過濾, 在真空中濃縮和以乙酸乙酯層析於矽凝膠(40 克)以產生 0.14 克(57%)呈無色油狀物的 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

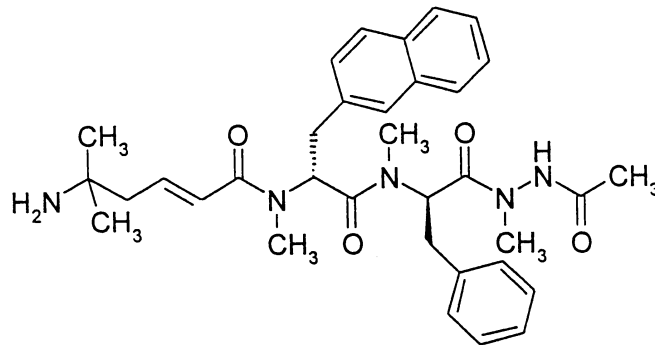
五、發明說明 (47)

甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯。

將三氟乙酸(2毫升)加到於 0 °C 之 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯(0.14克, 0.25 毫莫耳)於二氯甲烷(2毫升)的溶液中, 及攪拌混合物 90 分鐘。然後加入二氯甲烷(50 毫升)及飽和碳酸氫鈉(5 毫升), 和以碳酸氫鈉滴定混合物到 pH = 7。將水層分開且以二氯甲烷(20 毫升)萃取, 及組合後之有機層以鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮以產生 0.10 克(87%)呈油狀物的(2R)-N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺。

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰: δ 1.68(s, 3H, N-CH₃);
1.98(s, 3H, COCH₃)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺。



五、發明說明(48)

將 1-羥基-7-吡啶并三唑(0.037 克, 0.27 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.052 克, 0.27 毫莫耳)加到(2E)-5-(三級-丁氧羰基胺基)-5-甲基己-2-烯酸(0.066 克, 0.27 毫莫耳)於二氯甲烷(5 毫升)的溶液中和將混合物冷卻到 0 °C。然後加入(2R)-N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺(0.10 克, 0.22 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.049 毫升, 0.29 毫莫耳), 及在室溫攪拌混合物過夜。然後加入二氯甲烷(50 毫升), 及混合物以水(10 毫升), 飽和碳酸氫鈉(10 毫升), 鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮。產物以庚烷: 乙酸乙酯(1: 1)層析於矽凝膠(40 克)以產生 0.10 克(66%)呈無色油狀物的((3E)-4-[N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯。

將((3E)-4-[N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯胺基甲酸三級-丁基酯(0.1 克, 0.146 毫莫耳)於二氯甲烷(2 毫升)中的熔液冷卻到 0 °C 和加入三氟乙酸(2 毫升), 且攪拌混合物 30 分鐘。然後加入二氯甲烷(50 毫升)和飽和碳酸氫鈉(5 毫升), 且混合物以碳酸氫鈉滴定到 pH = 7。分離水層及以二氯甲烷(20 毫升)萃取, 且組合後有機層以鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (A9)

將所獲得的產物溶解在乙腈／水 1：20(10 毫升)中和施用至 C-18 Sep-Pak Classic © 藥筒(2.0 克，購自 Waters™)，其已以乙腈(100 毫升)和水(100 毫升)預洗。然後以梯度之水／乙腈／三氟乙酸(在水／1.0%三氟乙酸之 10，50，和 70%乙腈)所組成的溶離劑通過 Sep-Pak © (2 克)。組合有關部份和冷凍乾燥成 0.054 克(53%)呈白色無定形粉末的 (2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺的三氟乙酸鹽。

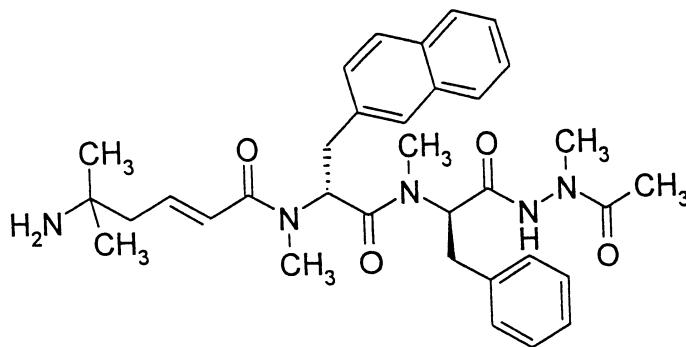
LC-MS：Rt=8.74 分鐘， m/z=586.4(m+1)

HPLC：Rt=29.53(A1)；Rt=31.35(B1)

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰：δ 1.05(s, 6H, C-(CH₃)₂)；1.77(s, 3H, COCH₃)；6.2(d, 1H, C=CH-CO)；6.3(m, 1H, CH₂-CH=C)

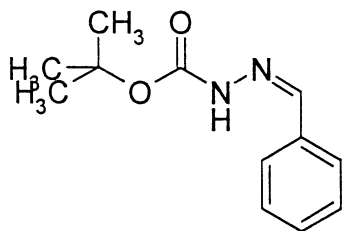
實施例 3

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



五、發明說明(50)

N'-苯亞甲基胥羧酸三級-丁基酯

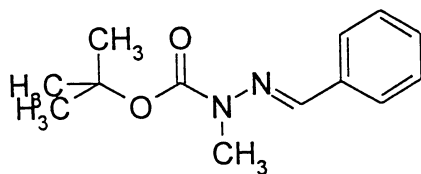


將苯甲醛(7.64 毫升，75.64 毫莫耳)加到胥基甲酸三級-丁基酯(10.0 克，75.64 毫莫耳)於 99%乙醇(100 毫升)的溶液中及攪拌混合物 60 分鐘。將混合物冷卻到 0 °C，過濾，及沈澱物以冷乙醇洗滌和乾燥以產生 13.47 克(81%)白色結晶的 N'-苯亞甲基胥羧酸三級-丁酯。

Mp. 184-186 °C

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.52(s, 9H, (CH₃)₃C) ; 7.34-7.92(m, 7H, 芳族)

N'-苯甲亞基-N-甲基胥羧酸三級-丁基酯



將碘化甲烷(4.54 毫升，72.6 毫莫耳)加到 N'-苯亞甲基胥羧酸三級-丁酯(2.0 克，9.07 毫莫耳)於無水四氫呋喃(20 毫升)的溶液中且將溶液冷卻到 0 °C。慢慢地加入氫化鈉(於礦物油中的 60%分散液，1.09 克，27.2 毫莫耳)，及在室溫攪拌混合物 3 天。加入四氫呋喃(50 毫升)，且過濾混合物。在真空中濃縮濾液及以庚烷：乙酸乙酯(1：1)層析於二氧化矽(100 克)以產生 1.97 克(93%)呈黃色油狀物的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

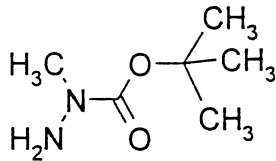
線

五、發明說明(5/)

N'-苯甲亞基-N-甲基胼羧酸三級-丁基酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 選擇峰： δ 1.58(s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$)；
3.3 4(s, 3HN- CH_3)

N-甲基-胼羧酸三級-丁基酯

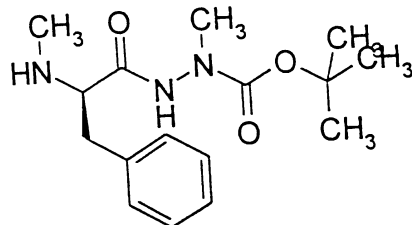


將鈀／碳(10%，0.2 克)加到 N'-苯亞甲基-N-甲基胼羧酸三級-丁酯(1.97 克，8.41 毫莫耳)

於無水四氫呋喃(50 毫升)的溶液中且將混合物暴露在氫氣中。在消耗 260 毫升氫氣之後將混合物經矽藻土過濾和濃縮到 1.25 克(100%)的 N-甲基-胼羧酸三級-丁基酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 選擇峰： δ 1.5(s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-O}$)，
3.05(s, 3HN- CH_3)。

N-甲基-N'-((2R)-2-(甲胺基)-3-苯基丙醯基)胼羧酸三級-丁基酯



將 1-羥基-7-吡苯并三唑(0.22 克，1.5 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.29 克，1.50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(52)

毫莫耳)加到(2R)-2-(N-(((9H-萸-9-基)甲氧基)羰基)-N-甲胺基)-3-苯基丙酸(0.6克, 1.5毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)的溶液中和將混合物冷卻到0℃。然後加入 N-甲基胼羧酸三級-丁基酯(0.22克, 1.50毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.33毫升, 1.95毫莫耳)和混合物在室溫下攪拌過夜。然後加入二氯甲烷(20毫升)和混合物以水(20毫升), 飽和碳酸氫鈉(20毫升), 鹽水(20毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮。產物以庚烷: 乙酸乙酯(1: 1)層析於二氧化矽(40克)以產生 0.65克(82%)呈白色泡沫的 N'-((2R)-2-[(((9H-萸-9-基)甲氧基)羰基)-N-甲胺基]-3-苯基丙醯基)-N-甲基-胼羧酸三級-丁基酯。

將參(2-胺乙基)胺(4毫升)加到 N'-((2R)-2-[N-(((9H-萸-9-基)甲氧基)羰基)-N-甲胺基]-3-苯基丙醯基)-N-甲基胼羧酸三級-丁基酯(0.65克, 1.23毫莫耳)於二氯甲烷(4毫升)的溶液, 及在室溫攪拌混合物 60分鐘。然後加入二氯甲烷(50毫升), 及混合物以鹽水(2x20毫升), 磷酸鹽緩衝劑(pH = 6.2x20毫升), 水(20毫升), 鹽水(10毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮以產生 0.34克(90%)呈黃色油狀物的 N-甲基-N'-((2R)-2-(甲胺基)-3-苯基丙醯基胼)羧酸三級-丁基酯。

¹H NMR(CDCl₃) 選擇峰: δ 1.35 + 1.4(s, 9H, (CH₃)₃C-O, 旋轉異構物), 2.2(s, 3H, N-CH₃), 2.5(s, 3HN-CH₃)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

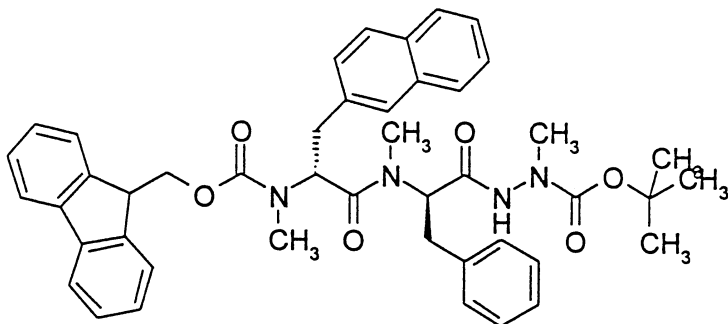
裝

訂

線

五、發明說明(53)

N'-[(2R)-2-[N-((2R)-2-[N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N-甲胺基]-3-(2-萘基)丙醯基)-N-甲胺基]-3-苯基丙醯基]-N-甲基胼羧酸三級-丁基酯



將 1-羥基-7-吡苯并三唑(0.18 克, 1.33 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.25 克, 1.33 毫莫耳)加到(2R)-2-[N-(9H-芴-9-基甲氧羰基)-N-甲胺基]-3-萘-2-基丙酸(0.6 克, 1.33 毫莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)的溶液中和將混合物冷卻到 0 °C。然後加入 N-甲基-N'-((2R)-2-(甲胺基)-3-苯基丙醯基)胼羧酸三級-丁基酯(0.34 克, 1.11 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.25 毫升, 1.44 毫莫耳)和在室溫下攪拌混合物過夜。然後加入二氯甲烷(50 毫升)和混合物以水(10 毫升), 飽和碳酸氫鈉(10 毫升), 鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮。產物以庚烷: 乙酸乙酯(2: 1)層析於二氧化矽(40 克)以產生 0.53 克(64%)呈無色油狀物的 N'-[(2R)-2-(N-((2R)-2-[N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N-甲胺基]-3-(2-萘基)丙醯基)-N-甲胺基)-3-苯基丙醯基]-N-甲基胼羧酸三級-丁基酯。

¹H NMR(CDCl₃) 選擇峰: δ 1.25 + 1.55(2s, 9H, (CH₃)₃C-O, 旋轉異構物), 2.3 + 2.35(2s, 3HN-CH₃, 旋轉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

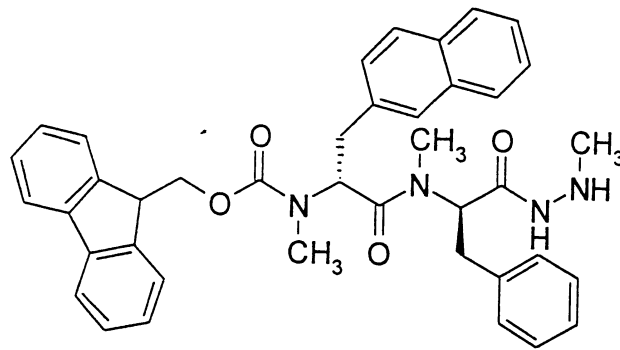
裝

訂

線

五、發明說明 (54)

異構物), 2.65 + 2.68(2s, 3H, N-CH₃, 旋轉異構物), 2.95 + 3.0(2s, 3H, N-CH₃, 旋轉異構物)



N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-((1R)-1-(N'-甲基胍基羰基)-2-苯乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸((9H-芴-9-基)甲基)酯

將三氟乙酸(2毫升)加到於 0 °C 之 N'-[(2R)-2-[N-((2R)-2-[N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-N-甲胺基]-3-(2-萘基)丙醯基)-N-甲胺基]-3-苯基丙醯基]-N-甲基胍羧酸三級-丁基酯(0.27 克, 0.36 毫莫耳)在二氯甲烷(2 毫升)的溶液中及攪拌混合物 90 分鐘。然後加入二氯甲烷(50 毫升)及飽和碳酸氫鈉(5 毫升), 和以碳酸氫鈉滴定混合物到 pH = 7。分離水層和以二氯甲烷(20 毫升)萃取, 及組合後之有機層以鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮以產生 0.18 克(78%)呈白色無定形粉末的 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-((1R)-1-(N'-甲基胍基羰基)-2-苯乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸((9H-芴-9-基)甲基)酯。

LC-MS : Rt = 14.03 分鐘, m/z = 41.4(m+1)

HPLC : Rt = 13.80 分鐘(H8)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

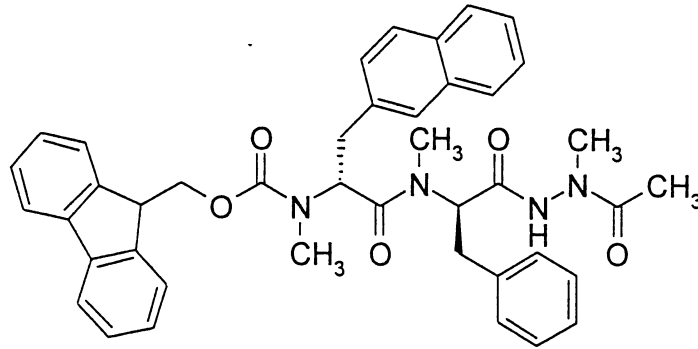
裝

訂

線

五、發明說明 (55)

N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸((9H-芴-9-基)甲基)酯



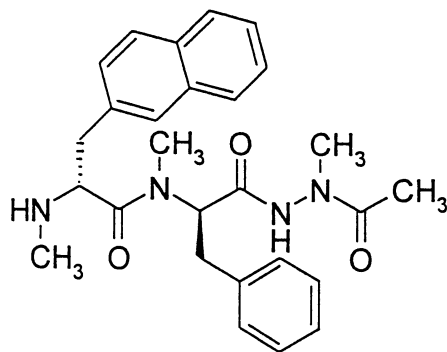
將乙酸酐(0.053 毫升)及吡啶(0.027 毫升)加到 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N'-甲基胍基羰基)-1-苄乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)胺基甲酸((9H-芴-9-基)甲基)酯(0.18 克, 0.28 毫莫耳)於二氯甲烷(2 毫升)的溶液中和將混合物攪拌過夜。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次產生 0.21 克(110%)呈無色油狀物的 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸((9H-芴-9-基)甲基)酯。

LC-MS : $R_t = 16.48$ 分鐘, $m/z = 683.0(m+1)$

HPLC : $R_t = 15.81$ 分鐘(H8)

(2R)-N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺

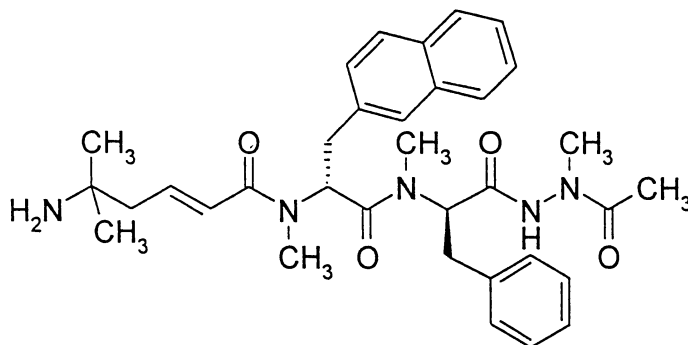
五、發明說明 (56)



將參(2-胺乙基)胺(4 毫升)加到 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸((9H-萸-9-基)甲基)酯(0.21 克, 0.31 毫莫耳)於二氯甲烷(4 毫升)的溶液中, 且將混合物攪拌 60 分鐘。然後加入二氯甲烷(50 毫升), 及混合物以鹽水(2x20 毫升), 磷酸鹽緩衝劑(pH=6, 2x20 毫升), 水(20 毫升), 鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮以產生 0.13 克(92%)呈無色油狀物的 (2R)-N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺

LC-MS : Rt = 8.57 分鐘, m/z = 461.2(m+1)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺。



五、發明說明 (57)

將 1-羥基-7-吡啶并三唑(0.06 克，0.42 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.08 克，0.42 毫莫耳)加到(2E)-5-(三級-丁氧羰基胺基)-5-甲基己-2-烯酸(0.01 克，0.42 毫莫耳)於二氯甲烷(5 毫升)的溶液中和將混合物冷卻到 0 °C。然後加入(2R)-N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺(0.13 克，0.28 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.062 毫升，0.36 毫莫耳)，及在室溫攪拌混合物過夜。然後加入二氯甲烷(50 毫升)，及混合物以水(10 毫升)，飽和碳酸氫鈉(10 毫升)，鹽水(10 毫升)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾和在真空中濃縮。產物以庚烷：乙酸乙酯(1：1)層析於矽凝膠(40 克)以產生 0.12 克(63%)呈無色油狀物的((3E)-4-[N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯。

將((3E)-4-[N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯(0.1 克，0.146 毫莫耳)於二氯甲烷(2 毫升)中的熔液冷卻到 0 °C 和加入三氟乙酸(2 毫升)，且將混合物攪拌 30 分鐘。然後加入二氯甲烷(50 毫升)和飽和碳酸氫鈉(5 毫升)，且混合物以碳酸氫鈉滴定到 pH = 7。分離水層及以二氯甲烷(20 毫升)萃取且組合後之有機層以鹽水(10 毫升)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾和在真空中濃縮。將所獲得的產物溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

解在乙腈／水 1：20(10 毫升)中和施用至 C-18 Sep-Pak Classic © 藥筒(2.0 克，購自 Waters™)，其已以乙腈(100 毫升)和水(100 毫升)預洗。然後以梯度之水／乙腈／三氟乙酸(在水中之 10，50，和 70%乙腈／1.0%三氟乙酸)所組成的溶離劑通過 Sep-Pak © (2 克)。組合有關部份和冷凍乾燥成 0.086 克(84%)呈白色無定形粉末的(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺的三氟乙酸鹽。

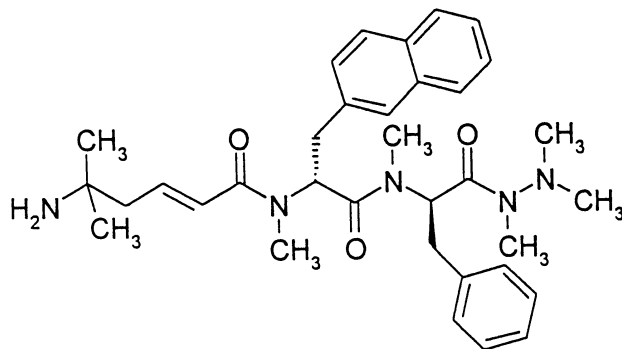
LC-MS：Rt=9.255 分鐘，m/z=86.4(m+1)

HPLC：Rt=31.47 分鐘(A1)，Rt=33.30(B1)

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰峰：δ 5.3(dd, 1H, C=CH-CO)，5.7(t, 1H, CH-CH₂C₆H₅)，6.15(d, 1H, CH₂-CH=C)6.4(m, 1H, CH-CH₂C₁₀H₇)。

實施例 4

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苄基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



N,N',N'-三甲基胍基羧酸三級-丁基酯

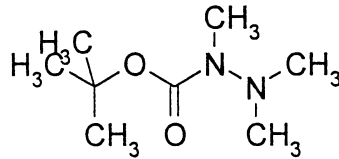
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

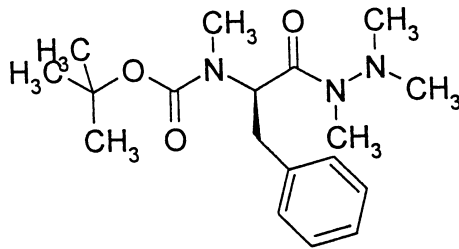
五、發明說明(59)



將氫化鈉(於油中的 60% 分散液，2.73 克，68 毫莫耳)及碘化甲烷(11.3 毫升，181 毫莫耳)加到 0 °C 之胍基甲酸三級-丁基酯(1.0 克，7.56 毫莫耳)於無水四氫呋喃(40 毫升)的溶液中和攪拌混合物 3 天。然後加入四氫呋喃(100 毫升)，且過濾懸浮液，及在真空中濃縮濾液。將所獲得的產物溶解在乙酸乙酯及以庚烷：乙酸乙酯(1：1)層析於矽凝膠(40 克)和濃縮以產生 0.53 克(40%)呈稀油的 N,N',N'-三甲基胍基甲酸三級-丁基酯。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.48(s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-O}$), 2.6(s, 6H, 2N- CH_3), 2.9(s, 3H, N- CH_3)

N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯



將三氟乙酸(4 毫升)加到 N,N',N'-三甲基胍基甲酸三級-丁基酯(0.52 克，2.99 毫莫耳)於二氯甲烷(4 毫升)的溶液中，及攪拌混合物 60 分鐘。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次以產生 0.61 克呈稀油的 (N,N',N'-三甲基胍三氟乙酸酯)。

五、發明說明(60)

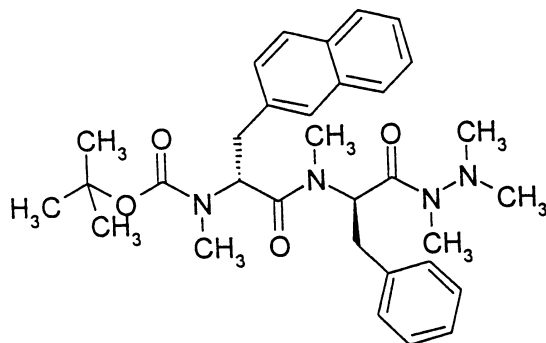
然後將(2R)-2-(三級-丁氧羰基甲胺基)-3-苯基丙酸(1.0克, 3.58 毫莫耳) 溶解在二氯甲烷(5 毫升)中和加入 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.34 克, 1.79 毫莫耳)及攪拌 30 分鐘。然後加入 N,N,N'-三甲基胍三氟乙酸酯(0.37 克, 1.96 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.92 毫升, 5.34 毫莫耳)的混合物, 及攪拌混合物 2 天。

加入二氯甲烷(50 毫升)及混合物以水(50 毫升)洗滌。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(2x10 毫升)和水(50 毫升)滌洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 在真空中濃縮, 及以有庚烷: 乙酸乙酯(1:1)層析於二氧化矽(100 克)以產生 0.30 克呈無定形粉末的 N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯。

HPLC: Rt = 13.03 分鐘(H8)

¹H NMR(CDCl₃) 選擇峰: δ 1.23 + 1.35(2s, 9H, (CH₃)₃C-O, 旋轉異構物), 2.25 + 2.42 + 2.45(3s, 6H, N-N(CH₃)₂, 旋轉異構物)

N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基)乙基]胺基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸三級-丁基酯



五、發明說明(61)

將三氟乙酸(1毫升)加到 N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胼基羰基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯(0.3克, 0.89毫莫耳)於二氯甲烷(1毫升)的溶液中及攪拌混合物60分鐘。在真空中濃縮混合物, 以二氯甲烷汽提三次和懸浮在二氯甲烷:(甲醇/氨)(1:1)(2毫升)中及沈澱於三氟鉍乙酸鹽。然後加入二乙醚(10毫升), 及過濾混合物, 且在真空中濃縮濾液以產生0.31克呈油狀物的(2R)-2-甲胺基-3-苯基丙酸三甲基醯胼。

然後將(2R)-2-(三級-丁氧羰基-N-甲胺基)-3-(2-萘基)丙酸(0.35克, 1.07毫莫耳)溶解在二氯甲烷(20毫升)中和加入1-羥基-7-吡啶并三唑(0.15克, 1.07毫莫耳)及1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.21克, 1.07毫莫耳)之混合物及攪拌30分鐘。然後加入(2R)-2-甲胺基-3-苯基丙酸三甲基醯胼(0.21克, 0.89毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.20毫升)的混合物, 及攪拌混合物過夜。加入二氯甲烷(30毫升)及混合物以水(10毫升)洗滌。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)和鹽水(50毫升)滌洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 在真空中濃縮產生一油狀物, 及以有庚烷: 乙酸乙酯(3:7)層析於二氧化矽(40克)以產生0.43克呈油狀物的 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胼基羰基)乙基]胺基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸三級-丁基酯。

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰: δ 0.92 + 1.22(2s, 9H, (CH₃)₃C-O, 旋轉異構物), 5.0 + 5.3(2t, 1H, CH-CH₂C₆H₅)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

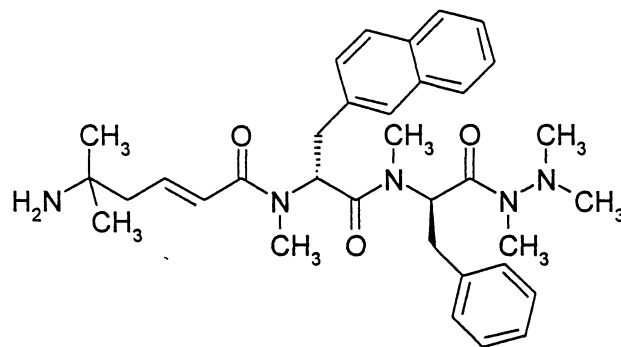
訂

線

五、發明說明(62)

，旋轉異構物)，6.3 + 6.45(2t, 1H, CH-CH₂C₁₀H₇，
旋轉異構物)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲
基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基)乙基]胺甲醯基
)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



於 0 °C 將三氟乙酸(2 毫升)加到 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲
基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基)乙基]胺甲
醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸三級-丁基酯(0.43 克，0.79
毫莫耳)於二氯甲烷(2 毫升)的溶液中，及攪拌混合物 30
分鐘。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次。所獲
得的油狀物溶解在甲醇/氨(2 毫升)中且加入二氯甲烷(20
毫升)和矽凝膠(5 克)及在真空中濃縮。將所獲得的粉末藉
由過濾以二氯甲烷(50 毫升)和二氯甲烷：(甲醇：氨)(9：1)
萃取及在真空中濃縮組合後的萃取物至 0.36 克呈泡沫的粗
產物。

然後將(2E)-5-(三級-丁氧羰基-胺基)-5-甲基己-2-烯酸
(0.12 克，0.48 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(5 毫升)中和加入
1-羥基-7-吡苯并三唑(0.065 克，0.48 毫莫耳)及 1-乙基-3-

五、發明說明(63)

(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.092 克, 0.48 毫莫耳)之混合物及攪拌 30 分鐘。然後加入所獲得的粗產物(0.18 克, 0.40 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.09 毫升, 0.53 毫莫耳)的混合物, 及攪拌混合物過夜。

加入二氯甲烷(50 毫升)及混合物以水(10 毫升)洗滌。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)和鹽水(50 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO_4), 過濾, 在真空中濃縮產生一油狀物。將油狀物溶解在二氯甲烷(2 毫升)中, 冷卻到 0°C 和加入三氟乙酸(2 毫升), 及攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以二氯甲烷(50 毫升)和水(10 毫升)淬熄和以固體碳酸氫鈉滴定到 $\text{pH} \sim 7$ 。分離有機層及以水(10 毫升)洗滌, 燥乾(MgSO_4), 過濾和在真空中濃縮。

將所獲得的產物溶解在乙腈/水 1:20(10 毫升)中和施用至 C-18 Sep-Pak Classic © 藥筒(2.0 克, 購自 Waters™), 其已以乙腈(100 毫升)和水(100 毫升)預洗。然後以梯度之水/乙腈/三氟乙酸(在水中之 10, 15, 20 和 25% 乙腈/三氟乙酸)所組成的溶離劑通過 Sep-Pak ©。組合有關部份和冷凍乾燥成 0.072 克呈白色無定形粉末的 (2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺。

LC-MS: $R_t = 9.96$ 分鐘, $m/z = 572.4(m+1)$

HPLC: $R_t = 35.23$ 分鐘(A1), $R_t = 37.45$ (B1)

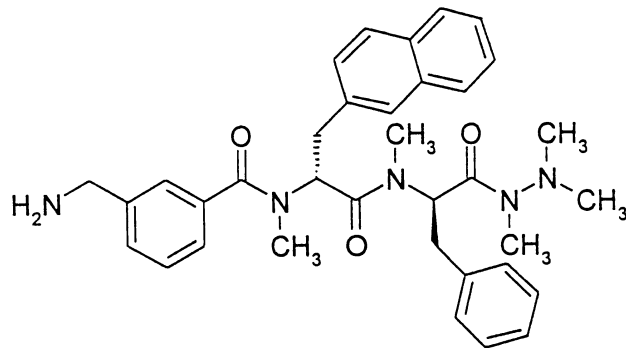
^1H NMR(CDCl_3)選擇峰: δ 5.1(t, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)

五、發明說明 (64)

， 6.1(t, 1H, CH₂-CH=C), 6.2(d, 1H, C=CH-CO),
6.4(t, 1H, CH-CH₂C₁₀H₇)

實施例 5

3-胺甲基-N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)苯甲醯胺



將 1-羥基-7-吡苯并三唑(0.065 克, 0.48 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.092 克, 0.48 毫莫耳)加到 3-[(9H-芴-9-基甲氧基羰基胺)甲基]苯甲酸(0.18 克, 0.48 毫莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)的溶液中和將混合物冷卻到 0 °C。然後加入(2R)-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]丙醯胺(0.18 克, 0.40 毫莫耳)和二異丙基乙胺(0.089 毫升, 0.52 毫莫耳)和在室溫下攪拌混合物過夜。然後加入二氯甲烷(50 毫升)和混合物以水(10 毫升), 飽和碳酸氫鈉(10 毫升), 鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮。產物以庚烷: 乙酸乙酯(1: 1)層析於二氧化矽(40 克)以產生 0.12 克(37%)呈無色油狀物的(3-[N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]

五、發明說明 (65)

胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺甲醯基]苄基)胺基甲酸((9H-蒾-9-基)甲基)酯。

將參(2-胺乙基)胺(4 毫升)加到(3-[N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺甲醯基]苄基)胺基甲酸((9H-蒾-9-基)甲基)酯(0.12 克, 0.15 毫莫耳)於二氯甲烷(4 毫升)的溶液中及攪拌混合物 90 分鐘。然後加入二氯甲烷(50 毫升), 及混合物以鹽水(2x20 毫升), 磷酸鹽緩衝劑(pH = 6, 2x20 毫升), 水(20 毫升), 鹽水(10 毫升)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾和在真空中濃縮。

將所獲得的產物溶解在乙腈/水 1:20(10 毫升)中和施用至 C-18 Sep-Pak Classic © 藥筒(0.25 克, 購自 WatersTM), 其已以乙腈(10 毫升)和水(10 毫升)預洗。然後以水/乙腈/三氟乙酸(在水/氟乙酸中之 10, 30, 和 70 % 乙腈)的溶離劑所組成的梯度通過 Sep-Pak © (2 克)。組合有關部份和冷凍乾燥成 0.08 克(77%)呈白色無定形粉末的 3-胺甲基-N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)苯甲醯胺。

LC-MS : Rt = 9.87 分鐘, m/z = 580.2(m + 1)

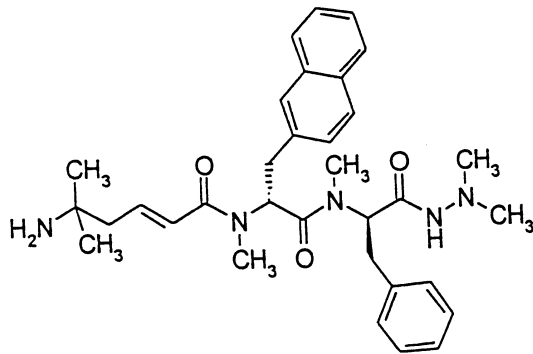
HPLC : Rt = 35.28 分鐘(A1), Rt = 37.43(B1)

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰 : δ 5.7(t, 1H, CH-CH₂C₆H₅), 6.2(t, 1H, CH-CH₂C₁₀H₇), 6.8-7.9(m, 16H, 芳族)。

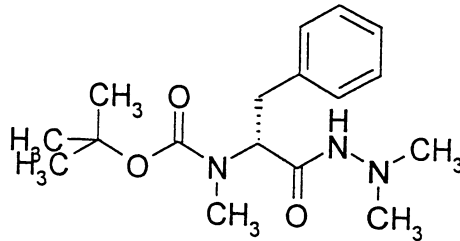
五、發明說明(66)

實施例 6

(2E)-5-胺基-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-萘乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



N-(1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-萘乙基)-N-甲基胺基甲酸三級丁基酯



將(2R)-2-(三級-丁氧羰基甲胺基)-3-苯基丙酸(3.0 克，10.74 毫莫耳)，1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(2.06 克，10.74 毫莫耳)和 1-羥基-7-吡苯并三唑(1.46 克，10.74 毫莫耳)於二氯甲烷中的溶液攪拌 30 分鐘。然後加入 N,N'-二甲基胍(1.23 毫升，16.11 毫莫耳)和二異丙基乙胺(2.39 毫升，13.96 毫莫耳)的混合物和將混合物攪拌過夜。

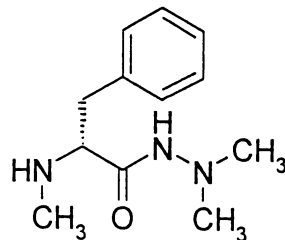
五、發明說明(67)

加入乙酸乙酯(100 毫升)及混合物以水(20 毫升)洗滌。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(2x10 毫升)和水(50 毫升)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，在真空中濃縮，且以庚烷：乙酸乙酯(2：3)層析於二氧化矽(100 克)以產生 2.19 克呈無定形粉末的 N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N',N'-二甲基胥基羰基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯。

HPLC：Rt= 10.81 分鐘(H8)

¹H NMR(CDCl₃) 選擇峰：δ 1.25 + 1.30 + 1.45 + 1.50(4s, 9H, (CH₃)₃C-O, 旋轉異構物), 2.45 + 2.50 + 2.60(3s, 6H, N-N(CH₃)₂, 旋轉異構物), 2.80(s, 3HN-CH₃)

(2R)-2-甲胺基-3-苯基丙酸 N',N'-二甲基醯胥



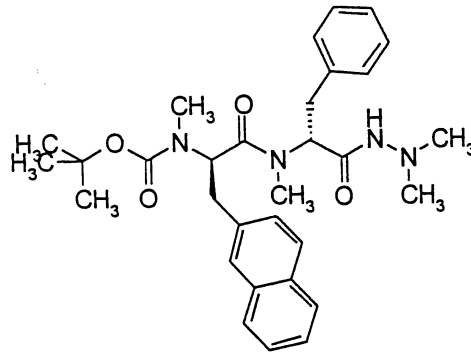
將三氟乙酸(5 毫升)加到 N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N',N'-二甲基胥基羰基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯(2.19 克, 6.81 毫莫耳)於二氯甲烷(5 毫升)的溶液中和在室溫攪拌 90 分鐘。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次(3x2 毫升)產生定量產率的(2R)-2-甲胺基-3-苯基丙酸 N',N'-二甲基醯胥。

¹H NMR(CDCl₃) 選擇峰：δ 2.30(s, 3H HN-CH₃),

五、發明說明 (68)

2.45 + 2.50(2s, 6H, N-N(CH₃)₂, 旋轉異構物)

N-((1R)-1-(N-((1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基)-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯



將 1-羥基-7-吡苳并三啞(0.73 克, 5.37 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(1.03 克, 5.37 毫莫耳)加到(2R)-(N-三級-丁氧羰基-N-甲胺基)-3-(萘-2-基)丙酸(1.77 克, 5.37 毫莫耳)於二氯甲烷(20 毫升)的溶液中將混合物攪拌 30 分鐘。然後加入(2R)-2-甲胺基-3-苳基丙酸 N',N'-二甲基醯胍(2.41 克, 5.37 毫莫耳)和二異丙基乙胺(3.7 毫升, 21.5 毫莫耳)和在室溫攪拌混合物過夜。在真空中濃縮混合物和以二氯甲烷(90): 甲醇/氨(10/1)層析於矽凝膠(100 克)以產生 2.52 克呈黃色油狀物的 N-((1R)-1-(N-((1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苳乙基)-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯

LC-MS: Rt = 13.18 分鐘, m/z = 533.2(m+1)

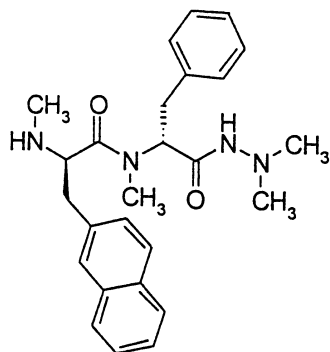
HPLC: Rt = 14.12 分鐘(H8)

¹H NMR(CDCl₃)選擇峰: δ 1.15 + 1.25 + 1.30 + 1.45(4s)

五、發明說明 (69)

， 9H， (CH₃)₃-C， 旋轉異構物)

(2R)-N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺



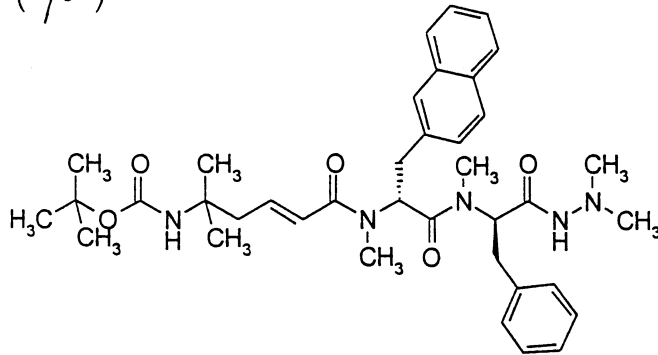
於 0 °C 將三氟乙酸 (5 毫升) 加到 N-((1R)-1-(N-((1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-2-苯乙基)-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯 (2.52 克， 4.73 毫莫耳) 於二氯甲烷 (5 毫升) 的溶液中和在室溫攪拌 60 分鐘。在真空中濃縮混合物且以二氯甲烷汽提三次以產生定量產率之呈黃色油狀物的 (2R)-N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺。

HPLC : Rt = 7.61 分鐘 (H8)

LC-MS : Rt = 7.72 分鐘， m/z = 433.2 (m+1)

((3E)-4-[N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯

五、發明說明(70)



將 1-羥基-7-吡啶并三唑(0.193 克, 1.42 毫莫耳)及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氯化氫鹽(0.272 克, 1.42 毫莫耳)加到(2E)-5-(三級-丁氧羰胺基)-5-甲基己-2-烯酸(0.35 克, 1.42 毫莫耳)於二氯甲烷(5 毫升)的溶液中和攪拌 30 分鐘。然後加入所獲得的粗(2R)-N[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺和二異丙基乙胺(0.61 毫升, 3.55 毫莫耳)的混合物和將混合物攪拌過夜。在真空中濃縮混合物及以乙酸乙酯(95): 甲醇/10%氨(5)層析於二氧化矽(40 克)以產生 0.37 克呈油物的((3E)-4-[N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯

HPLC: $R_t = 4.51$ 分鐘(H8)

LC-MS: $R_t = 13.39$ 分鐘, $m/z = 658.4(m+1)$

於 0 °C 將三氟乙酸(3 毫升)加至((3E)-4-[N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯(0.36 克, 0.55 毫莫耳)於二氯甲烷(3 毫升)的熔液中, 且攪拌 30 分鐘。然後加入二氯甲烷(50 毫升)和水(10 毫升), 且溶液以碳酸氫鈉滴定直到 $p > 7$ 。

五、發明說明 (7/)

分離水層和以二氯甲烷(25 毫升)萃取，且乾燥(MgSO₄)，過濾和在真空中濃縮組合後之有機層。

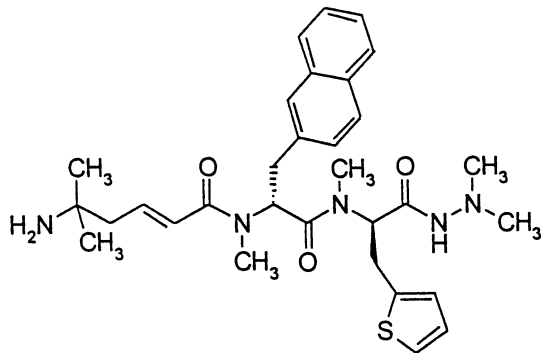
將所獲得的產物溶解在乙腈/水 1:20(10 毫升)中和施用至 C-18 Sep-Pak Classic © 藥筒(0.25 克，購自 Waters™)，其已以乙腈(10 毫升)和水(10 毫升)預洗。然後以梯度之水/乙腈/三氟乙酸所組成的溶離劑(在水中之 10, 30, 和 70% 乙腈/1.0% 三氟乙酸)通過 Sep-Pak © (2 克)。組合有關部份和冷凍乾燥成 196 毫克(53%)呈白色無定形粉末的(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺。

HPLC: Rt = 30.42 分鐘(A1), Rt = 30.38(B1), Rt = 8.40 分鐘(H8)

LC-MS: Rt = 8.99 分鐘, m/z = 558.4

實施例 7

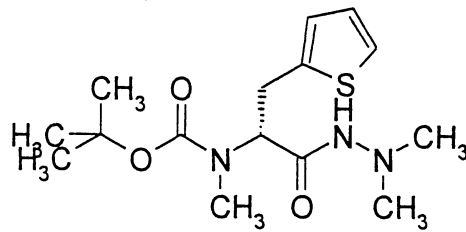
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-(2-噻吩基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



五、發明說明(72)

類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基-2-(萘基)乙基)-N-甲基醯胺(實施例 6)使用(2R)-2-(N-(三級-丁氧羰基)-N-甲胺基)-3-(噻吩-2-基)丙酸取代(2R)-2-(三級-丁氧羰基甲胺基)-3-苯基丙酸而製得。

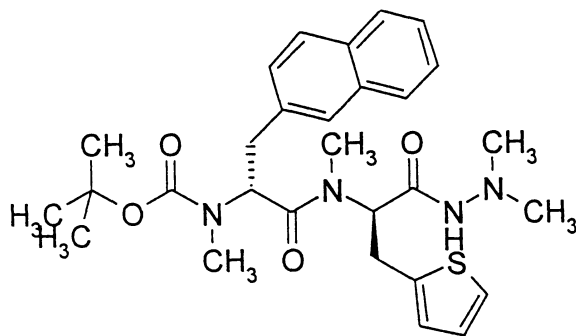
N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-(2-噻吩基)乙基]-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯



LC-MS : Rt = 8.92 分鐘 , m/z = 328.4(m+1)

¹H NMR(CDCl₃) 選擇峰 : δ 1.35 + 1.40 + 1.42 + 1.45(4s, 9H, C-(CH₃)₃, 旋轉異構物), 2.45 + 2.55 + 2.60(3s, 6H, (CH₃)₂N-N, 旋轉異構物), 2.80 + 2.85(2s, 3H, N-CH₃)

N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-(2-噻吩基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯

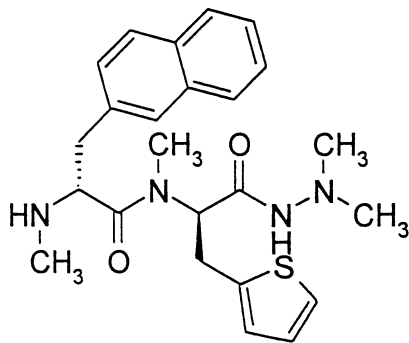


五、發明說明(73)

HPLC : Rt = 13.96 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 13.11 分鐘, $m/z = 539.4(m+1)$

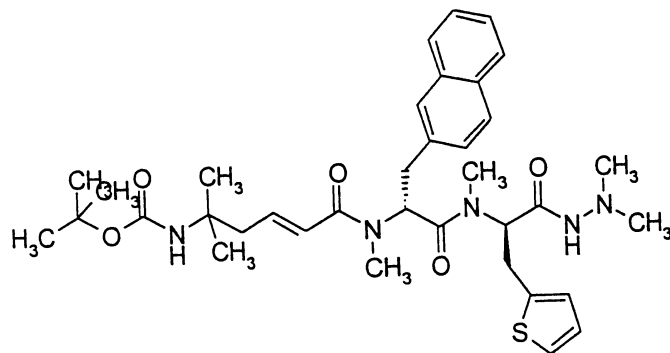
(2R)-N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-(2-噻吩基)乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺



HPLC : Rt = 7.41 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 7.74 分鐘, $m/z = 439.2(m+1)$

((3E)-4-[N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-(2-噻吩基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯

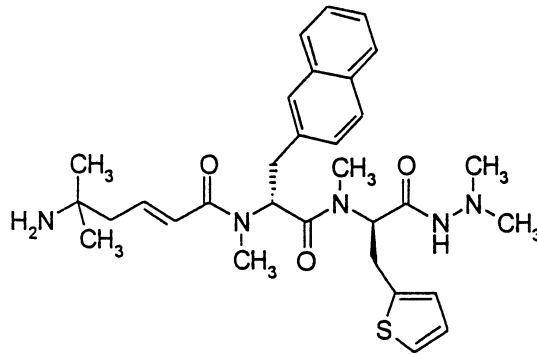


HPLC : Rt = 14.43 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 13.31 分鐘, $m/z = 664.4(m+1)$

五、發明說明 (74)

(2E)-5-胺基-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-(2-噁嗪基)萘基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺

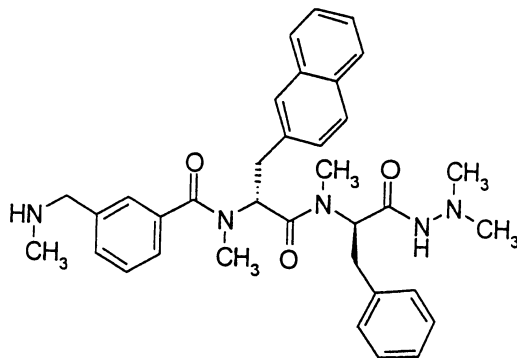


HPLC : Rt = 30.03 分鐘(A1) , Rt = 29.88 分鐘(B1)

LC-MS : Rt = 8.97 分鐘 , m/z = 564.4(m+1)

實施例 8

N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基-3-(N-甲胺基甲基)苯甲醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

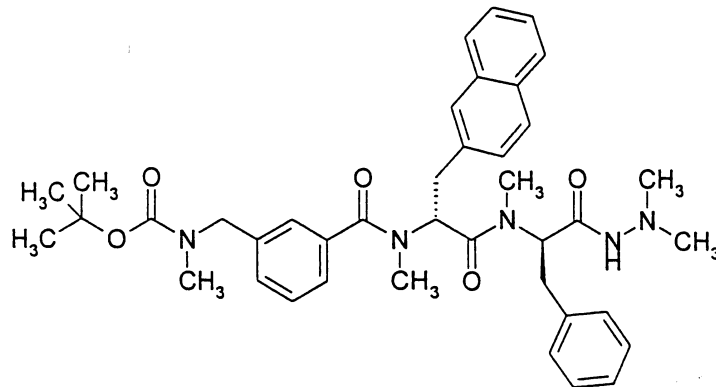
訂

線

五、發明說明(75)

基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺(實施例 6)使用 3-[三級-丁氧羰基甲胺基)甲基]苯甲酸取代(2E)-5-(三級-丁氧羰基胺基)-5-甲基己-2-烯酸製備。

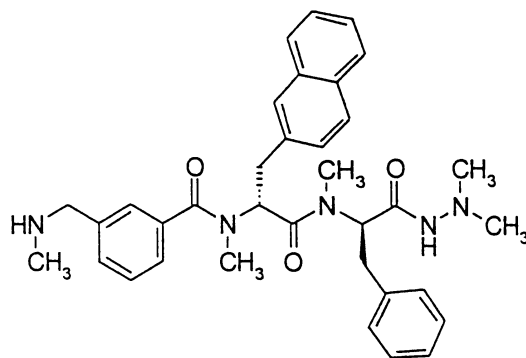
N-(3-[N-((1R)-1-[N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]苄基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : Rt = 14.63 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 13.68 分鐘 , m/z = 680.2(m+1)

N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基-3-(N-甲胺基甲基)苄基甲醯胺



HPLC : Rt = 31.17 分鐘(A1) , Rt = 30.58 分鐘(B1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

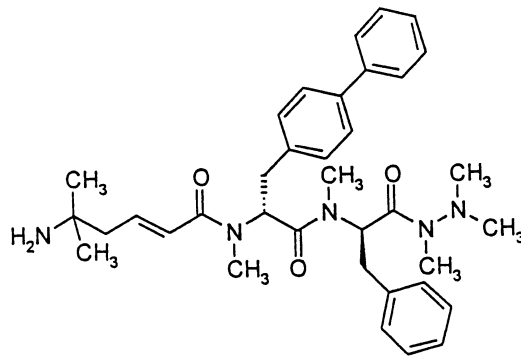
錄

五、發明說明(76)

LC-MS : Rt = 8.92 分鐘 , m/z = 580.2(m+1)

實施例 9

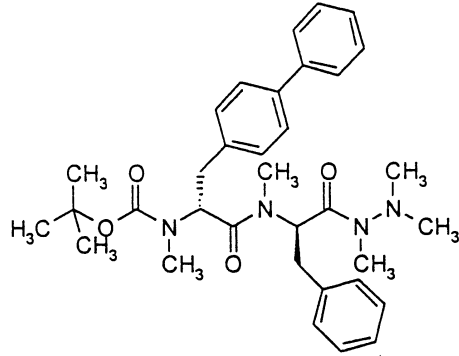
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺(實施例 4)使用(2R)-N-三級-丁氧羰基胺基-N-甲基-D-4,4'-聯苯基丙胺酸取代 2(R)-(N-三級-丁氧羰基-N-甲胺基)-3-(萘-2-基)丙酸製備。

N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯

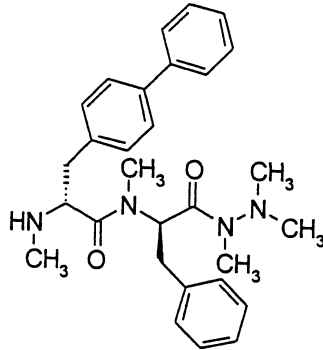
五、發明說明(17)



HPLC : $R_t = 16.70$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 17.29$ 分鐘, $m/z = 573.4(m+1)$

(2R)-3-(聯苯-4-基)-N-甲基-2-(甲胺基)-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胥基羰基)乙基]丙醯胺



HPLC : $R_t = 8.56$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 10.51$ 分鐘, $m/z = 473.2(m+1)$

((3E)-4-[N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胥基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯

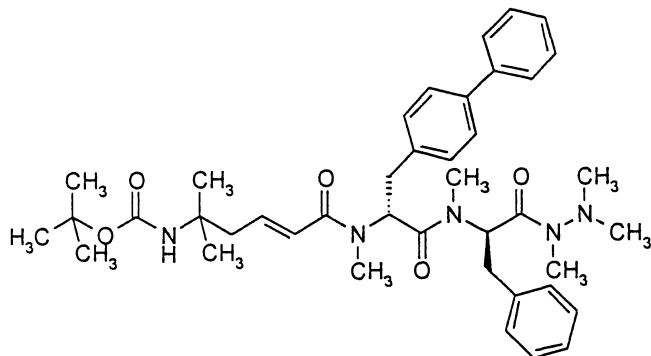
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

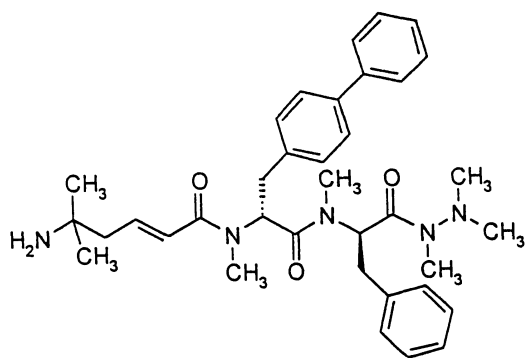
五、發明說明(78)



HPLC : $R_t = 16.22$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 17.16$ 分鐘, $m/z = 698.6(m+1)$

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基 N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺



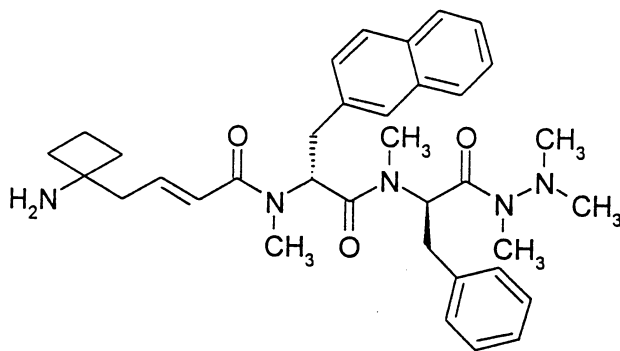
HPLC : $R_t = 37.23$ 分鐘(A1), $R_t = 33.88$ 分鐘(B1),
 $R_t = 10.88$ 分鐘 (H8)

LC-MS : $R_t = 11.14$ 分鐘, $m/z = 598.4(m+1)$

實施例 10

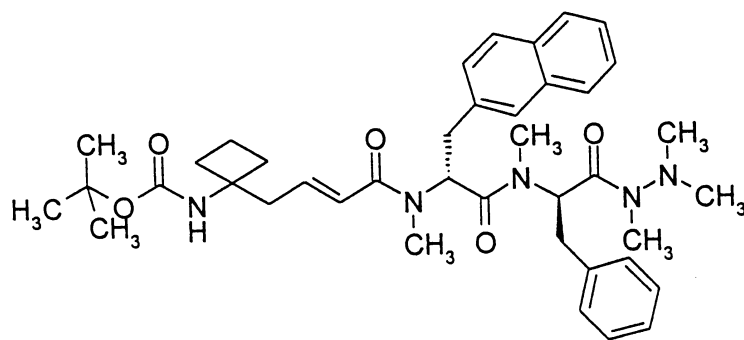
(2E)-4-(1-胺基環丁基)丁-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺

五、發明說明(79)



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺(實施例 4)使用(2E)-4-(1-(三級-丁氧羰基胺基)環丁基)丁-2-烯酸取代(2E)-5-(三級-丁氧羰基胺基)-5-甲基己-2-烯酸而製得。

(1-((2E)-3-[N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺甲醯基]烯丙基)環丁基)胺基甲酸三級-丁基酯

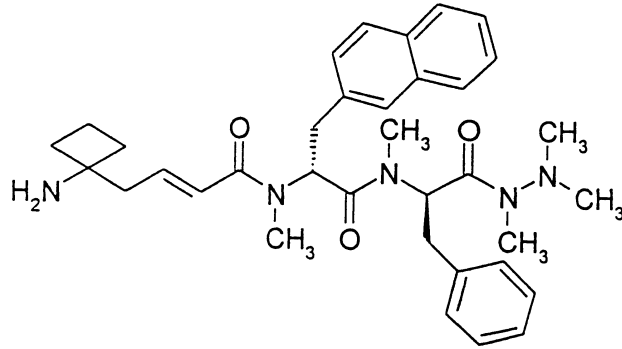


HPLC : $R_t = 15.75$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 16.63$ 分鐘, $m/z = 684.2(m+1)$

(2E)-4-(1-胺基環丁基)丁-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺

五、發明說明(80)

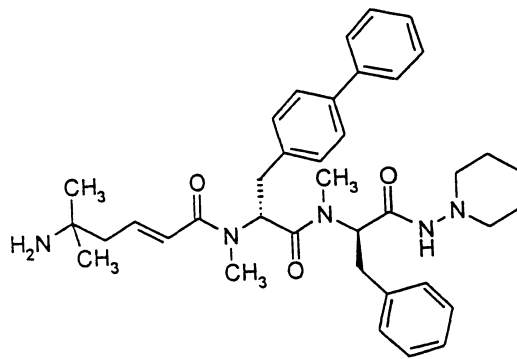


HPLC : $R_t = 35.28$ 分鐘(A1) , $R_t = 38.92$ 分鐘(B1) ,
 $R_t = 10.48$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 10.57$ 分鐘 , $m/z = 584.4(m+1)$

實施例 11

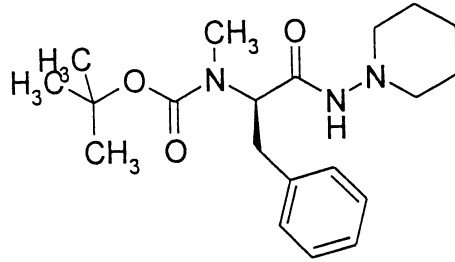
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺(實施例 9)但是使用 N-胺基六氫吡啶取代 N,N',N'-三甲基胍製備。

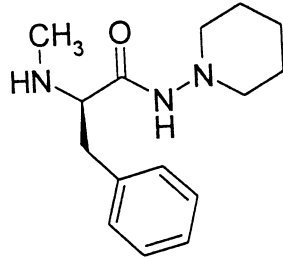
N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯

五、發明說明(81)



LC-MS : $R_t = 13.68$ 分鐘, $m/z = 362.0(m+1)$

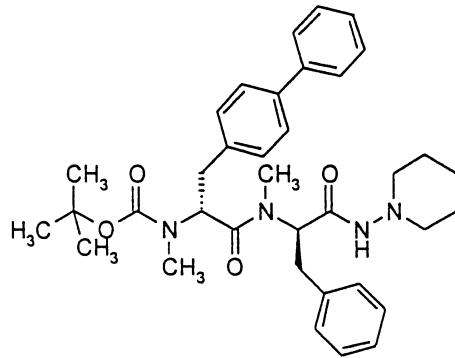
(2R)-2-(甲胺基)-3-苯基-N-(六氫吡啶-1-基)丙醯胺



HPLC : $R_t = 5.55$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 6.87$ 分鐘, $m/z = 262.4(m+1)$

N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯

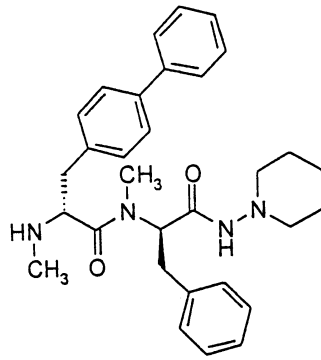


HPLC : $R_t = 16.22$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 15.41$ 分鐘, $m/z = 599.2(m+1)$

五、發明說明(82)

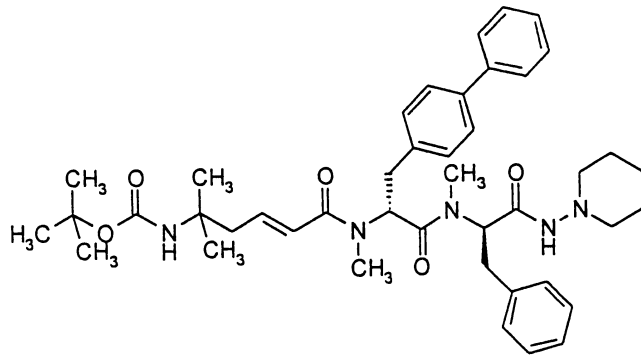
(2R)-3-(聯苯-4-基)-N-甲基-2-(甲胺基)-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]丙醯胺



HPLC : Rt = 9.11 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 9.71 分鐘, m/z = 499, 2(m+1)

((3E)-4-[N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基胺甲醯基]-1,1-二甲基丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : Rt = 16.25 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 15.13 分鐘, m/z = 724, 8(m+1)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺

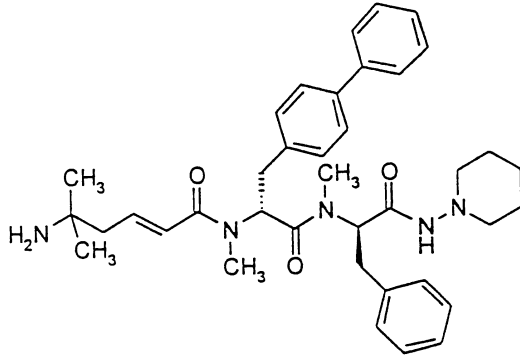
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(83)

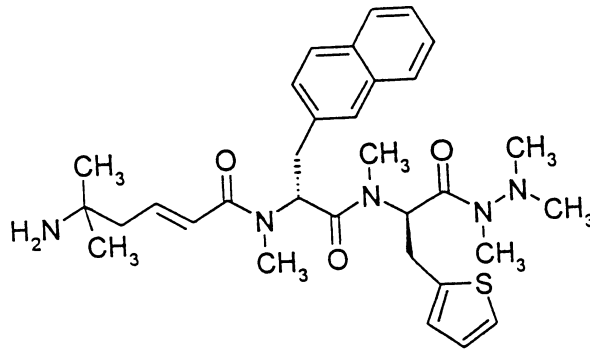


HPLC : Rt = 37.03 分鐘(A1) , Rt = 35.93 分鐘(B1) ,
Rt = 10.45 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 10.24 分鐘 , m/z = 624,4(m+1)

實施例 12

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2 烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲
基-N-[(1R)-2-(2-噻嗪基)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]
胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-
1-(N-甲基-N-[(1R)-2-萘基-1-(N,N',N'-

三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺
(實施例 4)使用(2R)-2-(N-(三級-丁氧羰基)甲胺基)-3-(噻吩
-2-基)丙酸取代(2R)-2-(三級-丁氧羰基甲胺基)-3-苯基丙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

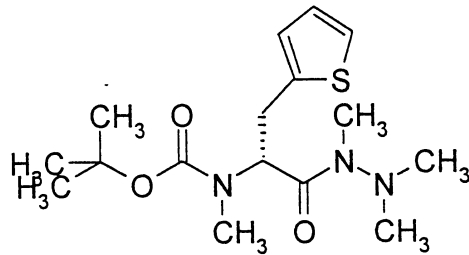
訂

東

五、發明說明(84)

製備。

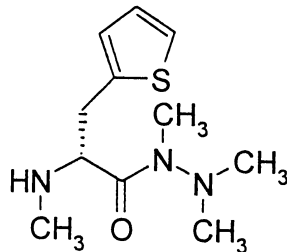
N-甲基-N-[(1R)-2-(2-噻吩基)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : $R_t = 12,88$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 13,29$ 分鐘, $m/z = 342,2(m+1)$

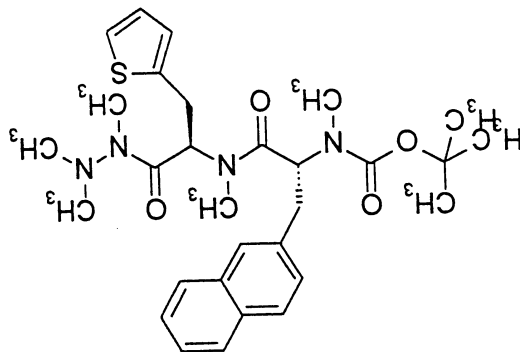
(2R)-2-(甲胺基)-3-(2-噻吩基)丙酸三甲基胍



HPLC : $R_t = 5,26$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 6,67$ 分鐘, $m/z = 242,6(m+1)$

N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-(2-噻吩基)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

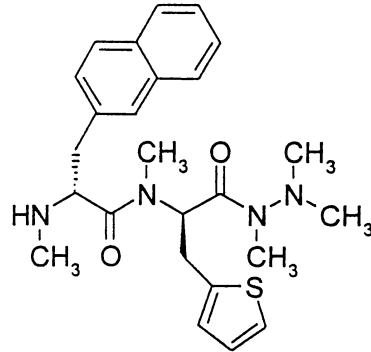
訂

線

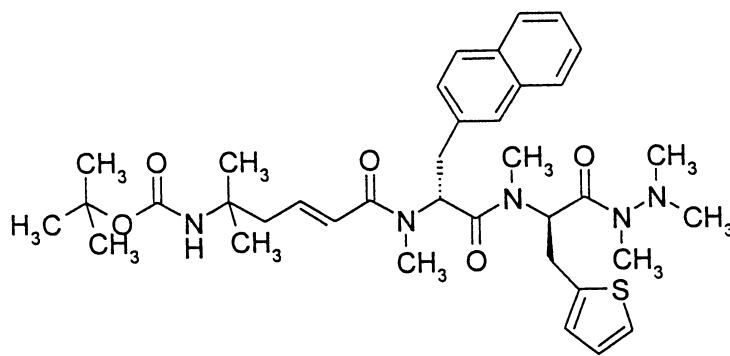
五、發明說明(85)

HPLC : $R_t = 15.85$ 分鐘(H8)

(2R)-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)-N-[(1R)-2-(2-噻吩基)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]丙醯胺

HPLC : $R_t = 8.79$ 分鐘(H8)LC-MS : $R_t = 9.72$ 分鐘, $m/z = 453, 2(m+1)$

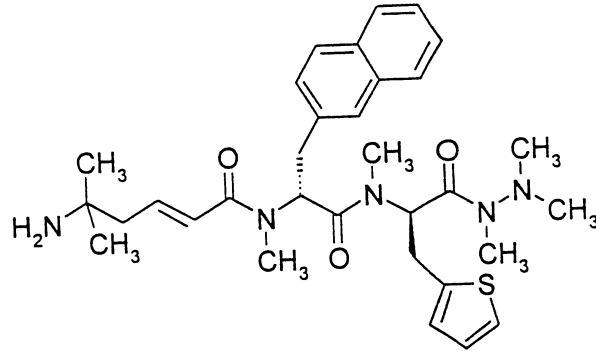
((3E)-1,1-二甲基-4-[N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-(2-噻吩基)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺甲醯基)丁-3-烯基)胺基甲酸三級丁基酯

HPLC : $R_t = 15.83$ 分鐘(H8)LC-MS : $R_t = 16.19$ 分鐘, $m/z = 678, 2(m+1)$

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-(2-噻吩基)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]

五、發明說明(86)

胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺

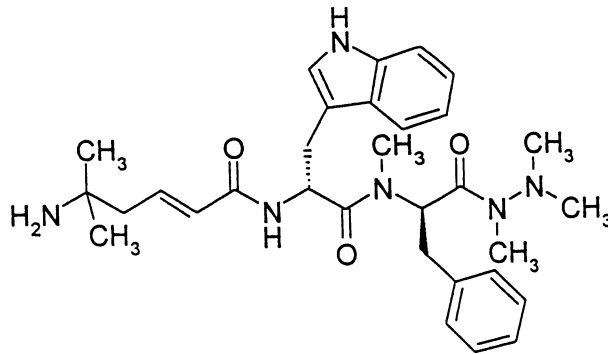


HPLC : $R_t = 33,85$ 分鐘(A1) , $R_t = 35,38$ 分鐘(B1)

LC-MS : $R_t = 10,02$ 分鐘 , $m/z = 578,2(m+1)$

實施例 13

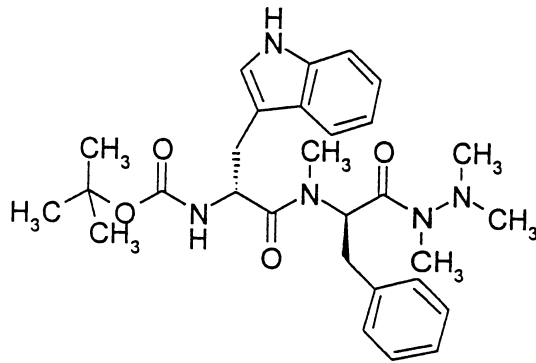
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-N-甲基-N-[(1R)-2-萘基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-萘基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺(實施例 4)使用 2-三級-丁氧羰基胺基-3-(1-H-吲哚-3-基)丙酸取代 2(R)-(N-三級-丁氧羰基-N-甲胺基)-3-(萘-2-基)丙酸製備。

五、發明說明(87)

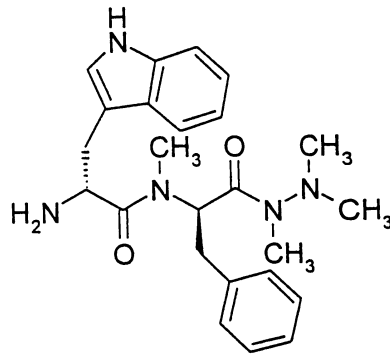
((1R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胼基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : $R_t = 13,85$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 14,24$ 分鐘 , $m/z = 522, 2(m+1)$

(2R)-2-胺基-3-(1H-吲哚-3-基)-N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胼基羰基)乙基]丙醯胺



HPLC : $R_t = 9,02$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 9,06$ 分鐘 , $m/z = 422, 2(m+1)$

[(3E)-4-((1R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胼基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)胺基甲酸三級-丁基酯

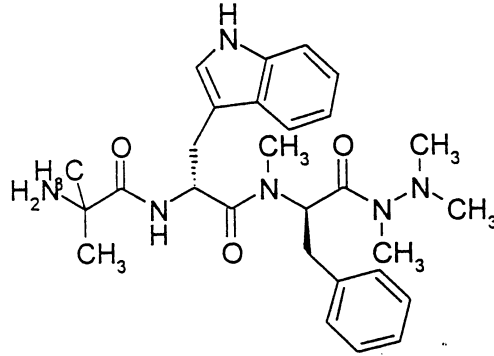
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

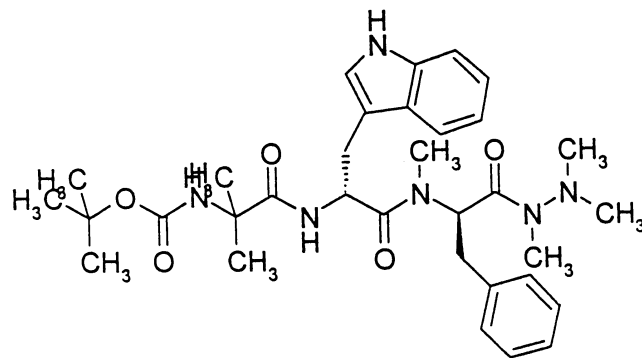
線

五、發明說明 (89)



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基)乙基]胺甲醯基)乙基)醯胺(實施例 1₃)使用 2-三級-丁氧羰基胺基-2-甲基丙酸取代(2E)-5-(三級-丁氧羰基胺基)-5-甲基己-2-烯酸製備。

[(1R)-1-((1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基)乙基]胺甲醯基)乙基)胺甲醯基)-1-甲基乙基]胺基甲酸三級-丁基酯



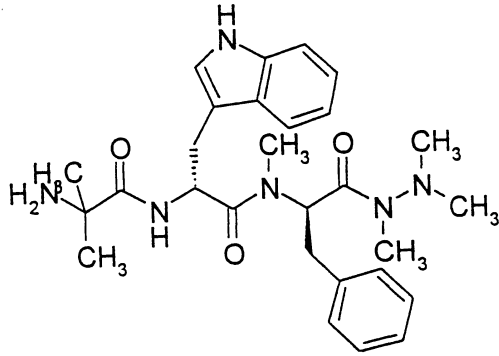
HPLC : Rt = 13,51 分鐘 (H8)

LC-MS : Rt = 13,68 分鐘 , m/z = 607,4(m+1)

2-胺基-N-((1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基)乙基]胺甲醯基)乙基)-2-

五、發明說明(90)

甲基丙醯胺

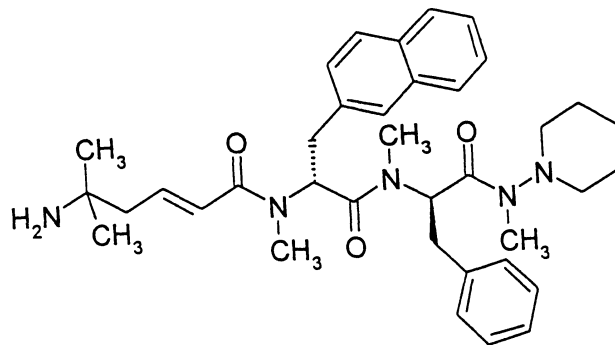


HPLC : $R_t = 29.8$ 分鐘(A1), $R_t = 31.29$ (B1)

LC-MS : $R_t = 9.21$ 分鐘, $m/z = 507.6(m+1)$

實施例 15

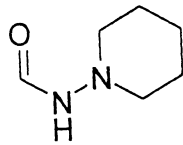
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺(實施例 4)使用 N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺取代 N,N',N'-三甲基胍製備。

五、發明說明(91)

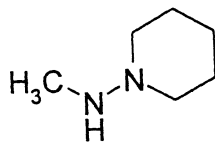
N-(六氫吡啶-1-基)甲醯胺



將 N-胺基吡啶(2.0 毫升，18.5 毫莫耳)和甲基甲醯胺(2.3 毫升，37 毫莫耳)的溶液在 40°C 密封試管中攪拌四天。在真空中濃縮混合物，懸浮在乙醚(100 毫升)中和過濾產生 1.84 克呈白色粉末的 N-(六氫吡啶-1-基)甲醯胺。

^1H NMR(CDCl_3) 選擇峰： δ 1.40(m, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.75(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 6.80(d, 1H, NH), 7.90 + 8.30 + 8.35(3s, 1H, CHO-N, 旋轉異構物)

N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺



將 N-(六氫吡啶-1-基)甲醯胺(1.86 克，14.5 毫莫耳)於四氫呋喃(20 毫升)的溶液慢慢地加到 0 °C 之氫化鋁鋰(0.66 克，17.4 毫莫耳)於無水四氫呋喃(20 毫升)之懸浮液中，及攪拌混合物 3 小時。然後加入乙基乙酸酯(20 毫升)和 6N 氯化氫(30 毫升)，及在減壓下除去四氫呋喃。混合物以 30 % 氫氧化鈉滴定到 pH11 及以二氯甲烷(3x100 毫升)萃取水層，及乾燥(MgSO_4)組合後之有機層，過濾和在真空中濃縮。所產生的油狀物以二氯甲烷(9)：甲醇(1)層析於二氧化

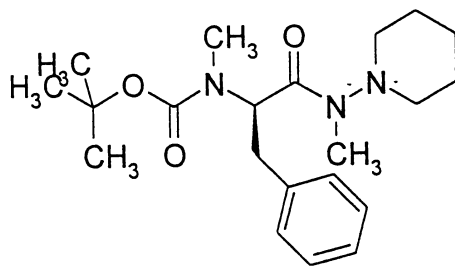
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(92)

矽(40 克)以產生 1.76 克呈薄黃色油狀物的 N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.65 + 1.90(2m, 6H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, 旋轉異構物), 2.75(s, 3H, NCH₃), 3.25(m, 4H, -CH₂CH₂-N-CH₂CH₂-)

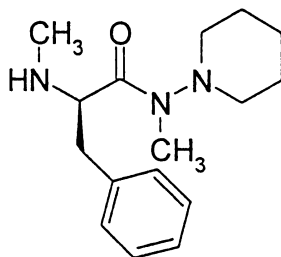
N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙基]胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : Rt = 15.12 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 15.74 分鐘, m/z = 376.4(m+1)

(2R)-N-甲基-2-(甲胺基)-3-苯基-N-(六氫吡啶-1-基)丙醯胺

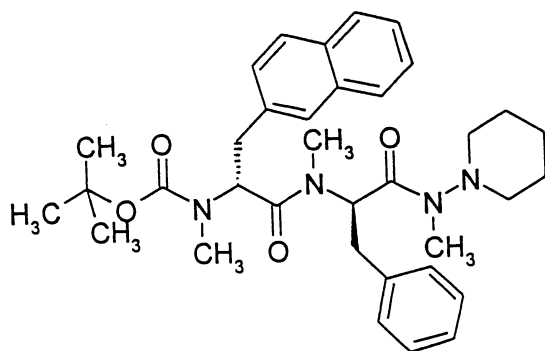


HPLC : Rt = 7.15 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 8.56 分鐘, m/z = 274.4(m+1)

五、發明說明(93)

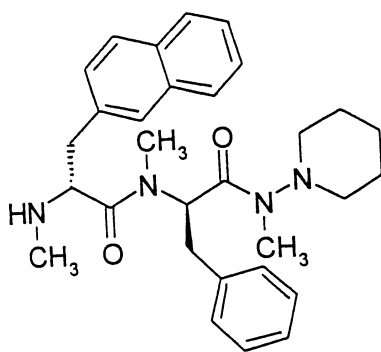
N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : Rt = 17.53 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 18.20 分鐘, m/z = 587.4(m+1)

(2R)-N-甲基-2-(甲胺基)-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙基]-3-(2-萘基)丙醯胺



HPLC : Rt = 9.61 分鐘(H8)

LC-MS : Rt = 10.76 分鐘, m/z = 487.4(m+1)

((3E)-1,1-二甲基-4-[N-甲基-N-((1R)-1-N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙基]胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

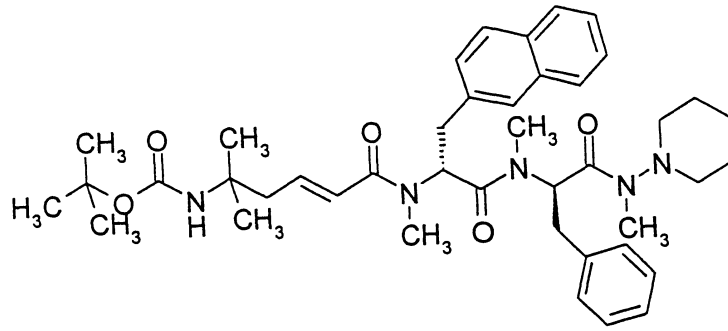
裝

訂

象

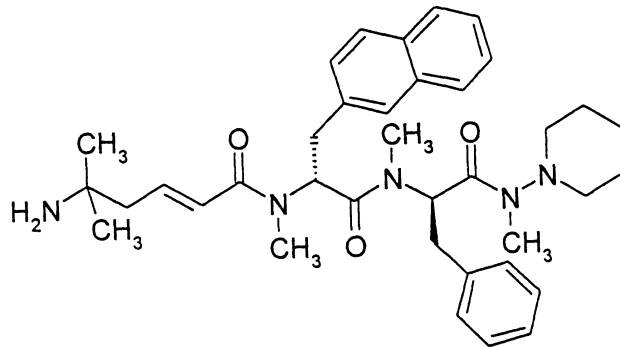
五、發明說明(94)

甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺甲醯基]丁-3-烯基)胺基甲酸三級
-丁基酯



HPLC : $R_t = 17.42$ 分鐘(H8)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R))-1-(N-甲
基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙
基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



HPLC : $R_t = 38.85$ 分鐘(A1) , $R_t = 40.19$ 分鐘(B1) ,
 $R_t = 11.42$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 12.11$ 分鐘 , $m/z = 612.4(m+1)$

實施例 16

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R))-1-(N-甲
基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-(2-噻

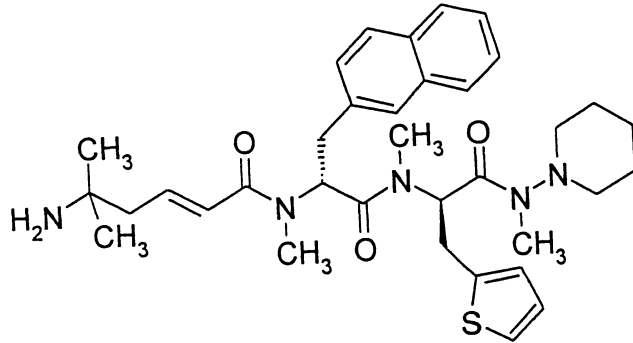
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

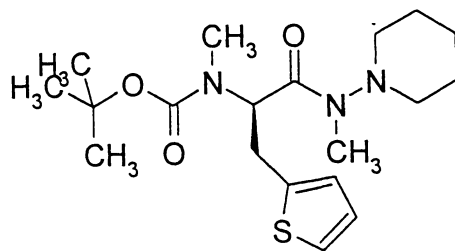
五、發明說明(95)

噁基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺(實施例 15)使用(2R)-2-(N-(三級-丁氧基羰基)-N-甲胺基)-3-(噁吩-2-基)丙酸取代(2R)-2-(三級-丁氧基羰基甲胺基)丙酸製備。

N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-(2-噁基)乙基]胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : $R_t = 14.85$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 15.39$ 分鐘, $m/z = 382.2(m+1)$

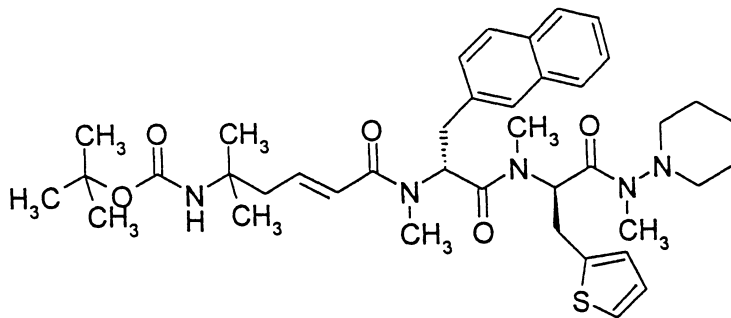
(2R)-N-甲基-2-(甲胺基)-N-(六氫吡啶-1-基)-3-(2-噁基)丙醯胺

五、發明說明(97)

HPLC : Rt = 9.48 分鐘(H8)

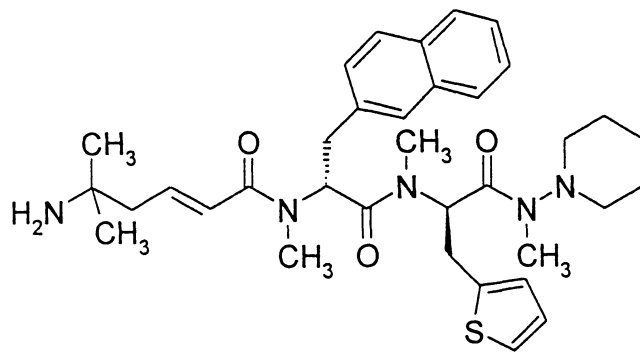
LC-MS : Rt = 10.62 分鐘, m/z = 493.4(m+1)

((3E)-1,1-二甲基-4-[N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-(2-噻吩基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)胺甲醯基]丁-3-烯基)胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : Rt = 17.19 分鐘(H8)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-(2-噻吩基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



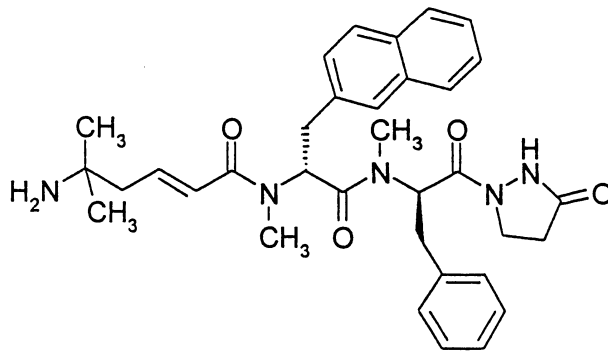
HPLC : Rt = 39.47 分鐘(A1), Rt = 41.43 分鐘(81),
Rt = 11.30 分鐘(H8)

五、發明說明(98)

LC-MS : Rt = 12.17 分鐘, m/z = 618.4(m+1)

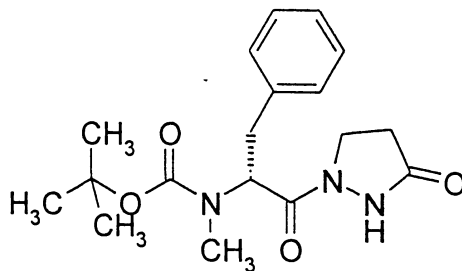
實施例 17

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-苄基-2-氧基-2-(3-氧基吡啶啉-1-基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-2-(N'-乙醯基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)甲基醯胺(實施例 1)使用 3-吡啶啉酮取代乙酸醯胍製備製備。

N-[(1R)-1-苄基-2-氧基-2-(3-氧基吡啶啉-1-基)乙基]-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯

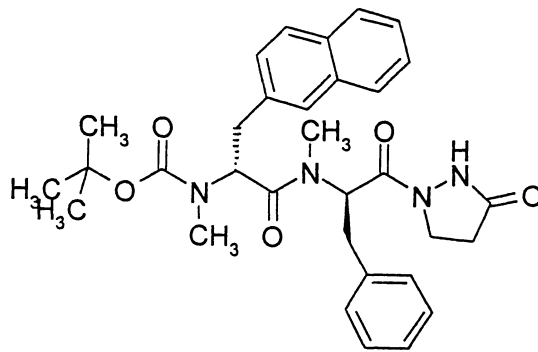


HPLC : Rt = 10,70 分鐘(H8)

五、發明說明(99)

LC-MS : $R_t = 10,34$ 分鐘, $m/z = 348,4(m+1)$

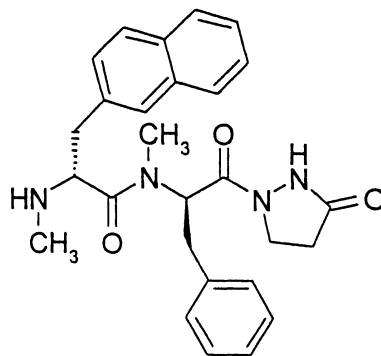
N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-苄基-2-氧基-2-(3-氧基吡啶啉-1-基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基胺基甲酸三級-丁基酯



HPLC : $R_t = 14,22$ 分鐘(H8)

LC-MS : $R_t = 14,84$ 分鐘, $m/z = 559,4(m+1)$

(2R)-N-[(1R)-1-苄基-2-氧基-2-(3-氧基吡啶啉-1-基)乙基]-N-甲基-2-(甲胺基)-3-(2-萘基)丙醯胺



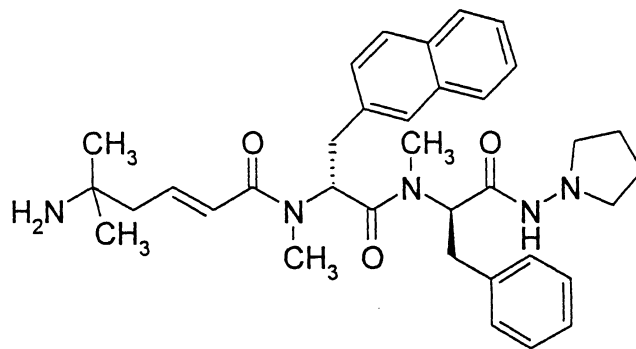
HPLC : $R_t = 8,26$ 分鐘(H8)

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-苄基-2-氧基-2-(3-氧基吡啶啉-1-基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺

五、發明說明(101)

實施例 19

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(吡咯啉-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺(實施例 4)使用 N-胺基吡咯啉取代三甲基胍製備。

HPLC : $R_t = 31.78$ 分鐘(A1), $R_t = 30.78$ 分鐘(B1)

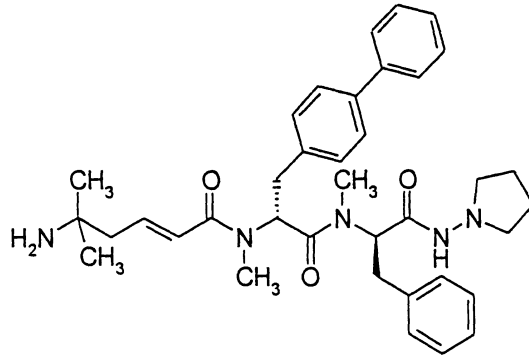
LC-MS : $R_t = 8.92$ 分鐘, $m/z = 584.4(m+1)$

實施例 20

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(吡咯啉-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}乙基)-N-甲基醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (102)



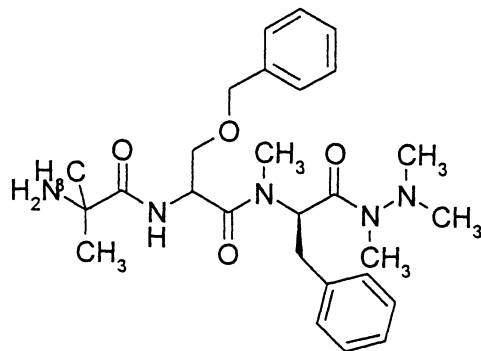
類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(吡咯啉-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺(實施例 19)使用 2(R)-N-三級-丁氧羰基-N-甲胺基-N-甲基-D-4,4'-聯苯基丙胺酸取代(2R)-N-三級-丁氧羰基-N-甲胺基)-3-(萘-2-基)丙酸製備。

HPLC : $R_t = 34.80$ 分鐘(A1), $R_t = 34.04$ 分鐘(B1)

LC-MS : $R_t = 9.46$ 分鐘, $m/z = 610.4(m+1)$

實施例 21

2-胺基-N-(2-苄氧基-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基}乙基)-2-甲基丙醯胺



類似於(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-

五、發明說明(103)

1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺(實施例 4)使用 3-苄氧基-2-三級-丁氧羰基胺基丙酸取代 2(R)-(N-三級-丁氧羰基-N-甲胺基]-3-(萘-2-基)丙酸和 N-三級-丁氧羰基- α -胺基異丁酸取代(2E)-5(三級-丁氧羰基胺基)-5-甲基己-2-烯酸製備。

單離成二個非鏡像立體異構物：

化合物 1

HPLC : Rt = 32.20 分鐘(A1), Rt = 33.78 分鐘(B1)

LC-MS : Rt = 9.64 分鐘, m/z = 498.2(m+1)

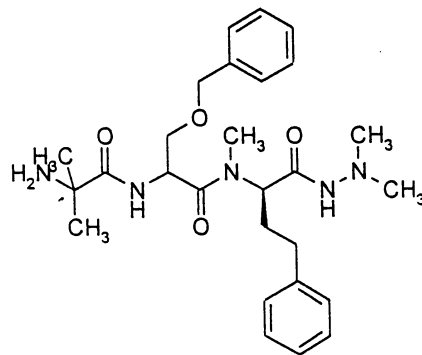
化合物 2

HPLC : Rt = 31.05 分鐘(A1), Rt = 32.56 分鐘(B1)

LC-MS : Rt = 9.42 分鐘, m/z = 498.2(m+1)

實施例 22

2-胺基-N-(2-苄氧基-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯丙基]-N-甲基胺甲醯基}乙基)-2-甲基丙醯胺



類似於 2-胺基 N-(2-苄氧基-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基}乙基)-2-甲基丙醯胺(實施例 21), 使用(2R)-2-甲胺基-4-苯基丁酸 N, N-

五、發明說明 (104)

二甲基胍取代(2R)-2-甲胺基-3-苯基丙酸 N',N'-二甲基胍而製得。

單離成二個非鏡像立體異構物：

化合物 1

HPLC : Rt = 28.44 分鐘(A1), Rt = 28.73 分鐘(B1)

LC-MS : Rt = 8.21 分鐘, m/z = 498.4(m+1)

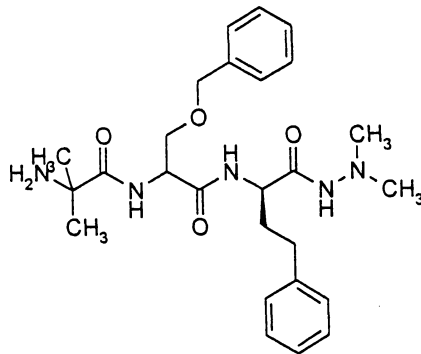
化合物 2

HPLC : Rt = 30.50 分鐘(A1), Rt = 30.50 分鐘(B1)

LC-MS : Rt = 8.61 分鐘, m/z = 498.4(m+1)

實施例 23

2-胺基-N-{2-苄氧基-1-[N-((1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯基丙基)胺甲醯基]乙基}-2-甲基丙醯胺



類似於 2-胺基-N-(2-苄氧基-1-{N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯丙基]-N-甲基胺甲醯基}乙基)-2-甲基丙醯胺(實施例 22)使用(2R)-2-胺基-4-苯基丁酸 N,N'-二甲基胍取代(2R)-2-甲胺基-3-苯基丁酸 N',N'-二甲基胍而製得。

單離成二個非鏡像立體異構物：

化合物 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(105)

HPLC : Rt = 27.82 分鐘(A1), Rt = 27.78 分鐘(B1)

LC-MS : Rt = 8.41 分鐘, m/z = 484.4(m+1)

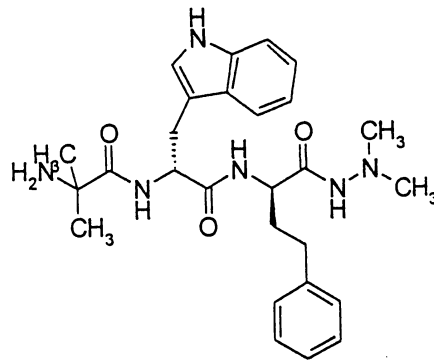
化合物 2

HPLC : Rt = 29.48 分鐘(A1), Rt = 29.58 分鐘(B1)

LC-MS : Rt = 8.67 分鐘, m/z = 498.4(m+1)

實施例 24

2-胺基-N-[(1R)-1-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-3-
苯丙基胺甲醯基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙醯胺



類似於 2-胺基-N-(2-苄氧基-1-[N-((1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-3-苯丙基)胺甲醯基]乙基)-2-甲基丙醯胺(實施例 23)使用(2R)-2-三級-丁氧基胺基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸取代 3-苄氧基-2-三級-丁氧基胺基丙酸而製得。

HPLC : Rt = 25.65 分鐘(A1), Rt = 27.71 分鐘(B1)

LC-MS : Rt = 8.11 分鐘, m/z = 493.4(m+1)

實施例 25

2-胺基-N-[(1R)-1-{N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胼基羰基)-3-
苯丙基]-N-甲基胺甲醯基}-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-甲基
丙醯胺

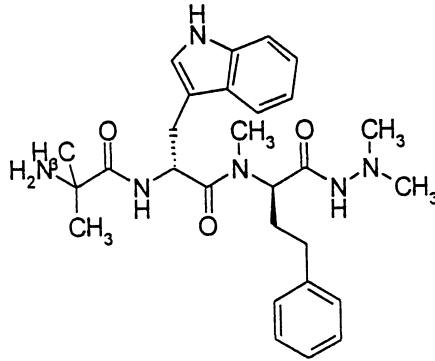
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (106)



類似於 2-胺基-N-[(1R)-1-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胥基羰基)-3-苯丙基胺甲醯基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙醯胺(實施例 24)使用(2R)-2-甲胺基-4-苯基丁酸 N,N-二甲基胥取代(2R)-2-胺基-3-苯基丁酸 N',N'-二甲基胥而製得。

HPLC : $R_t = 27.02$ 分鐘(A1), $R_t = 27.31$ 分鐘(B1)

LC-MS : $R_t = 8.07$ 分鐘, $m/z = 507.4(m+1)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

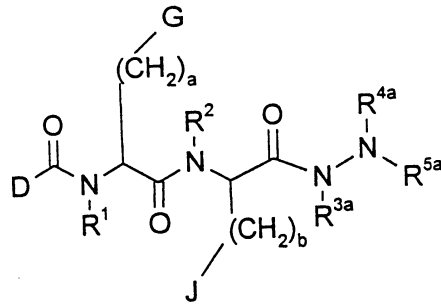
裝

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

具有釋放生長激素性質之化合物

一種通式 I 之化合物



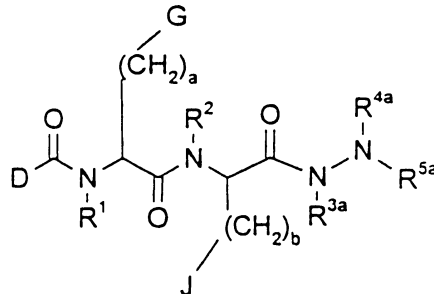
及他們於治療因生長激素缺乏所造成之醫學疾病的用途。

英文發明摘要 (發明之名稱：

)

COMPOUNDS WITH GROWTH HORMONE RELEASING PROPERTIES

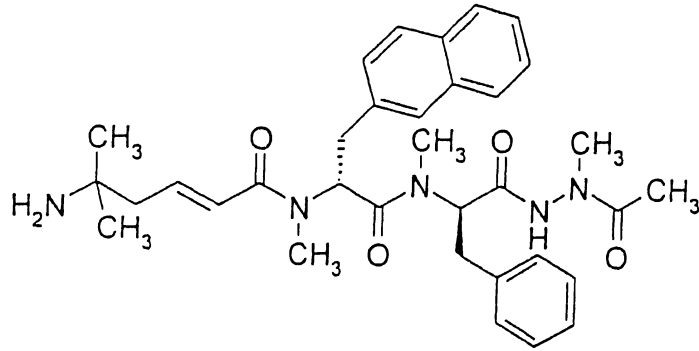
Compounds of the general formula I



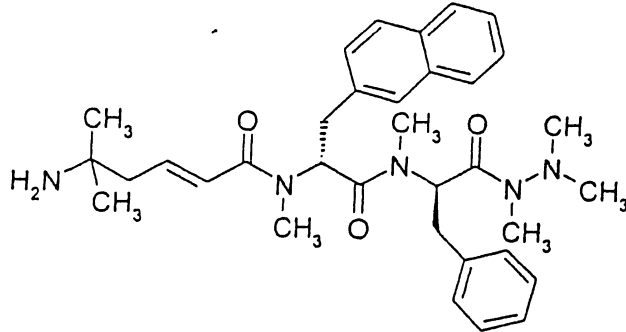
and their use for treating medical disorders resulting from a deficiency in growth hormone.

六、申請專利範圍

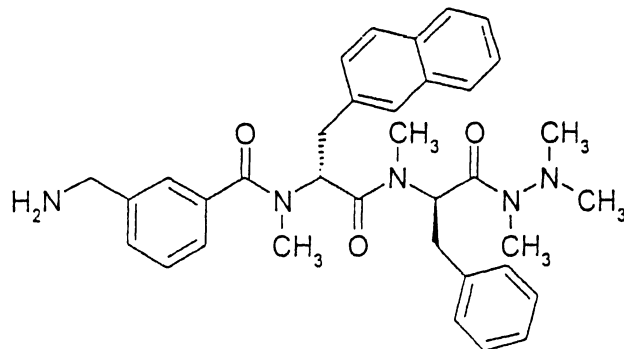
醯基}-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)醯胺

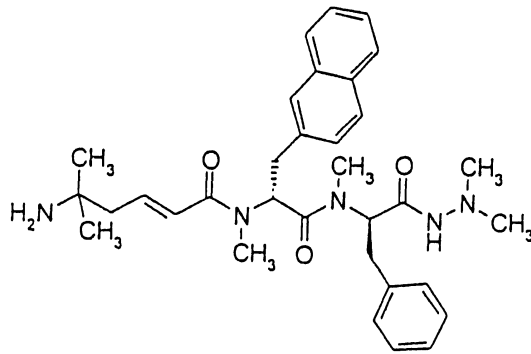


3-胺甲基-N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)苯甲醯胺

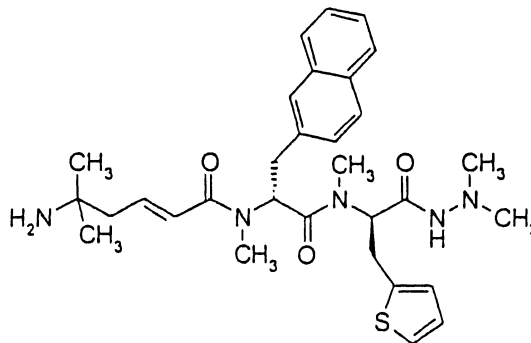


六、申請專利範圍

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胥基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



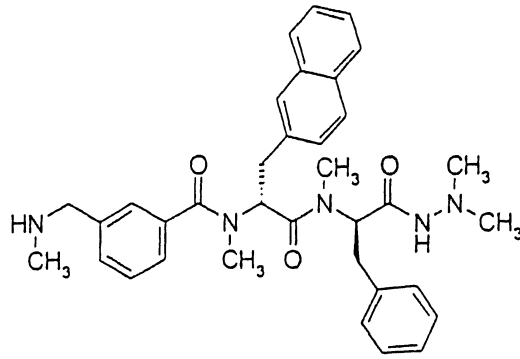
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胥基羰基)-2-(2-噻吩基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



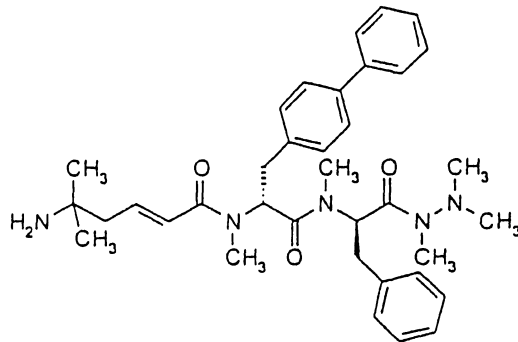
N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胥基羰基)-2-苯乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基-3-(N-甲胺基

六、申請專利範圍

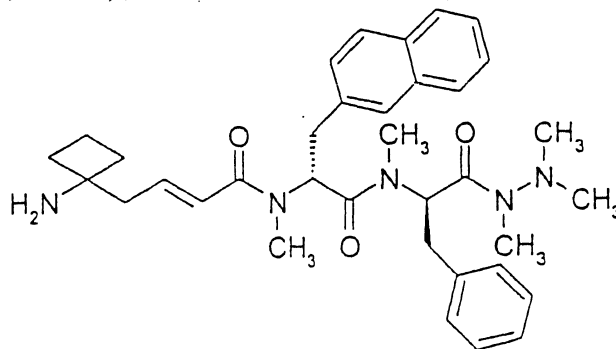
甲基)苯甲醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺

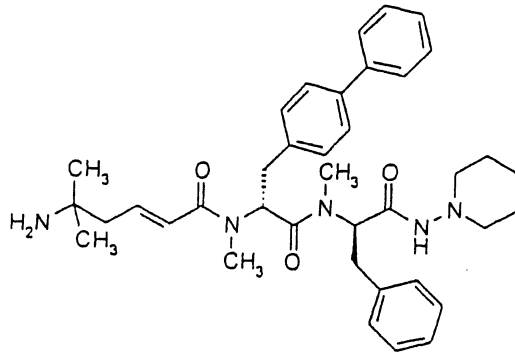


(2E)-4-(1-胺基環丁基)丁-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺

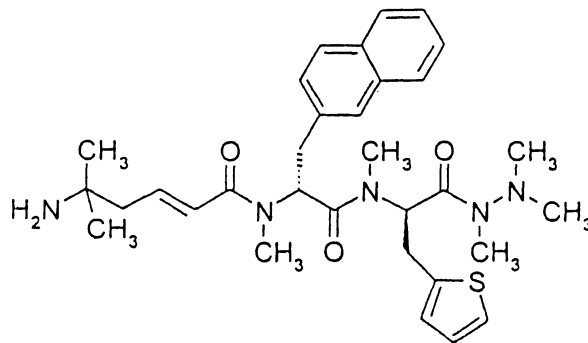


六、申請專利範圍

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺



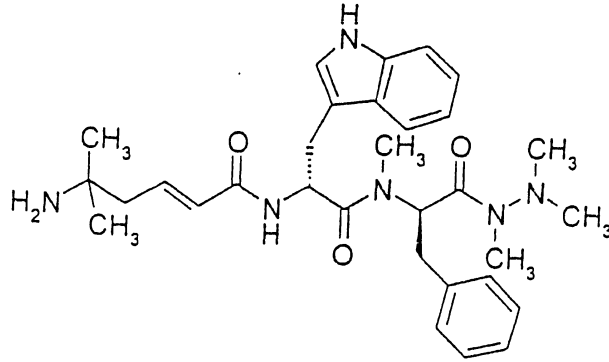
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-(2-噻吩基)-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



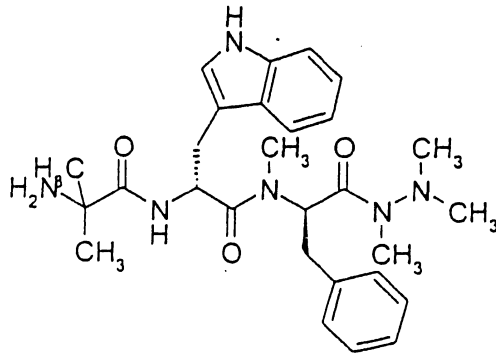
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-N-甲基醯胺

六、申請專利範圍

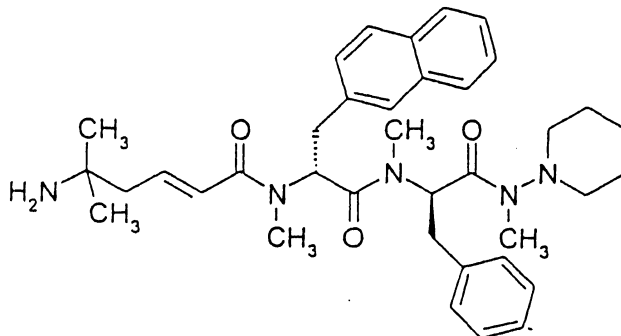
基]胺甲醯基)乙基)醯胺



2-胺基-N-((1R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N,N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基)乙基)-2-甲基丙醯胺

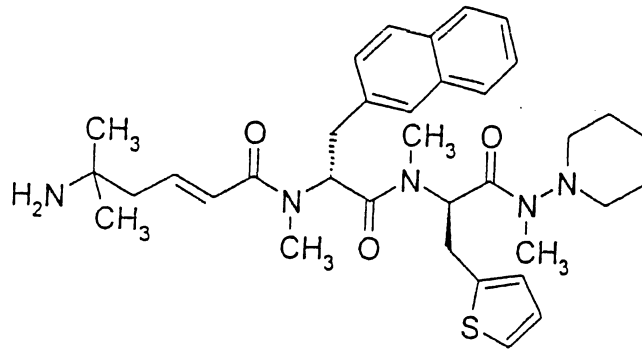


(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-苯乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺

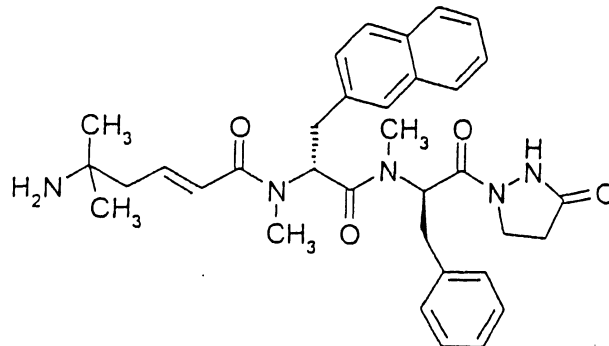


六、申請專利範圍

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-(N-甲基-N-[(1R)-1-(N-甲基-N-(六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)-2-(2-噻吩基)乙基]胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)醯胺



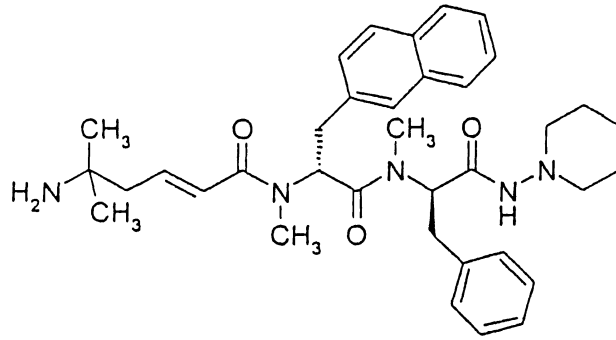
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-(N-[(1R)-1-萘基-2-氧基-2-(3-氧基吡啶啉-1-基)乙基]-N-甲基胺甲醯基)-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



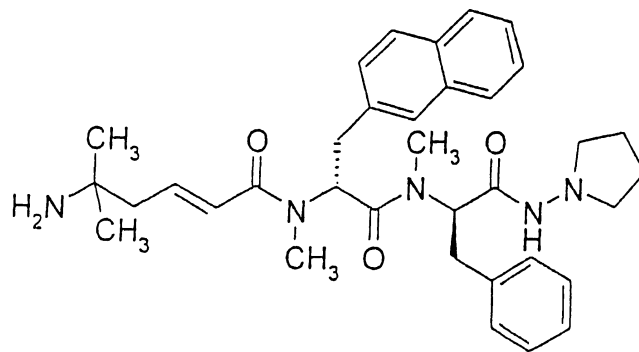
(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-萘基-1-((六氫吡啶-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲

六、申請專利範圍

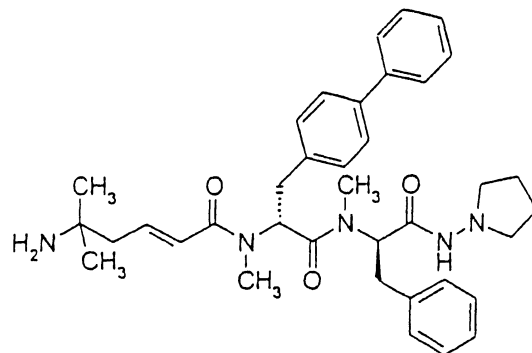
醯基}-2-(2-萘基)乙基)醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-甲基-N-((1R)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(吡咯啉-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)醯胺

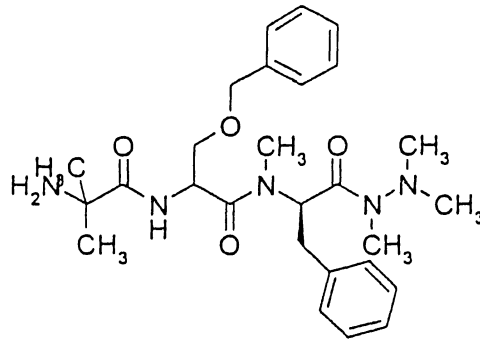


(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-2-(聯苯-4-基)-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(吡咯啉-1-基)胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-N-甲基醯胺

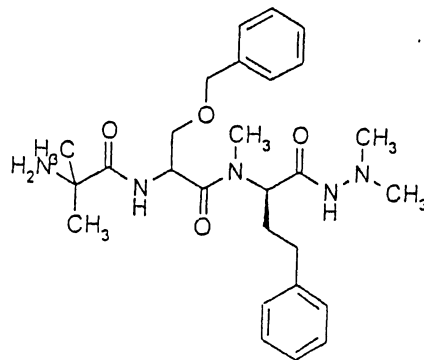


六、申請專利範圍

2-胺基-N-(2-苄氧基-1-{N-甲基-N-[(1R)-2-苯基-1-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)乙基]胺甲醯基}乙基)-2-甲基丙醯胺

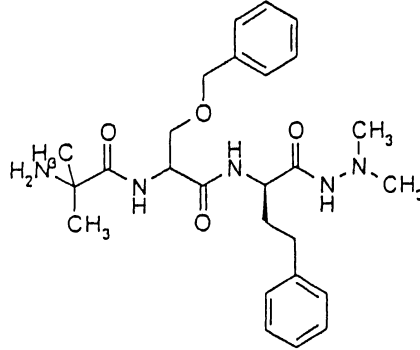


2-胺基-N-(2-苄氧基-1-{N-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯丙基]-N-甲基胺甲醯基}乙基)-2-甲基丙醯胺

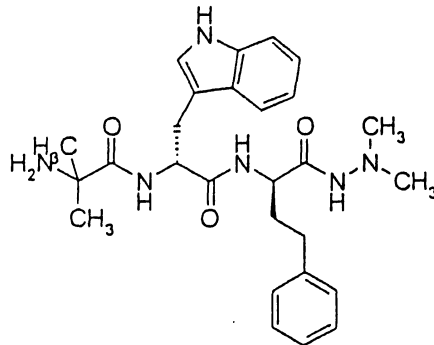


2-胺基-N-{2-苄氧基-1-[N-((1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-苯基丙基)胺甲醯基]乙基}-2-甲基丙醯胺

六、申請專利範圍

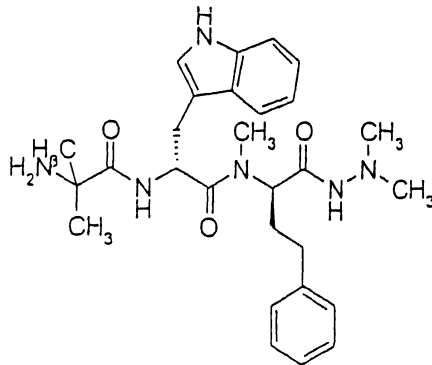


2-胺基-N-[(1R)-1-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-3-
苯丙基胺甲醯基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-甲基丙醯胺



和

2-胺基-N-[(1R)-1-[(1R)-1-(N',N'-二甲基胍基羰基)-
3-苯丙基]-N-甲基胺甲醯基]-2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2-甲基
丙醯胺



六、申請專利範圍

2. 一種用於刺激從哺乳動物的腦下腺釋放生長激素之醫藥組成物，其包括作為活性成份之根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥學上可接受的鹽與藥學上可接受的載劑或稀釋劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

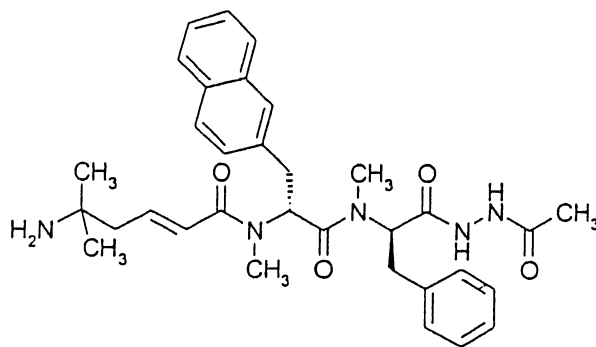
訂

線

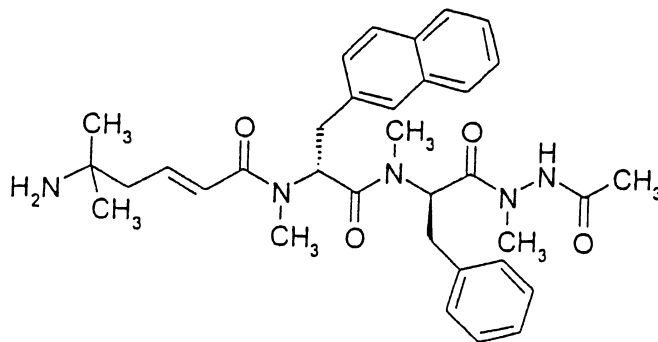
六、申請專利範圍

1. 一種選自下列之化合物，

(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-{N-[(1R)-2-(N'-乙醯基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-{N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺



(2E)-5-胺基-5-甲基己-2-烯酸 N-((1R)-1-{N-[(1R)-2-(N'-乙醯基-N'-甲基胍基)-1-苄基-2-氧基乙基]-N-甲基胺甲醯基}-2-(2-萘基)乙基)-N-甲基醯胺